

令和元年6月21日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05845

研究課題名(和文) ポイントフッ素化糖の自在合成

研究課題名(英文) Synthesis of Partially Fluorinated Sugars

研究代表者

野上 敏材 (NOKAMI, Toshiki)

鳥取大学・工学研究科・准教授

研究者番号：60402963

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々はブロモフルオロ酢酸エチルをアキラな含フッ素出発原料として、単工程でポイントフッ素化糖を合成する手法を開発した。鍵工程である向山アルドール反応では、ルイス酸の種類や当量を適切に選択することで、4種類のポイントフッ素化糖を作り分けることにも成功した。また、酵素による速度論的光学分割を行うことで、中間体を光学活性体として得られたため、光学活性ポイントフッ素化糖の作り分けに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで非天然の単糖は天然に存在する単糖を出発物質として誘導する 경우가多く、今回合成標的としたポイントフッ素化糖についても同様であった。そこで我々はポイントフッ素化糖を石油由来の小分子を出発原料にして、単工程で合成することを目指した。その結果、向山アルドール反応を鍵工程としたポイントフッ素化糖の合成に成功し、酵素(リパーゼ)を用いることで光学活性なポイントフッ素化糖の合成も達成した。このようなポイントフッ素化糖は糖関連酵素の阻害剤として機能する可能性があり、有用分子の新規合成法の開発につながったと考えている。

研究成果の概要(英文)：We have developed a short synthesis of partially fluorinated carbohydrates from bromofluoroethylacetate as an achiral building block. Four different partially fluorinated carbohydrates have been synthesized by changing Lewis acids in Mukaiyama aldol reaction which is a key step of this synthesis. Kinetic resolution of the intermediates by using Novozym435 enables preparation of chiral intermediates. Finally we achieved synthesis of chiral partially fluorinated carbohydrates.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フッ素 光学分割 リパーゼ 糖

## 1. 研究開始当初の背景

フッ素原子は全元素中最大の電気陰性度を有しているながら、水素に次ぐ原子半径と水素結合能を有するユニークな元素であるため、これまでも様々な官能基の代替として生物活性分子に導入、利用されてきた。しかしながら、フッ素原子を含む天然物は存在しないことから、天然物から誘導する手法は選択肢に無く、有機分子に対して合成化学的手法によってフッ素原子を導入する必要があり、その手法として大きく二つのアプローチが取られている。

### (1) フッ素化剤で単糖の特定の水酸基をフッ素原子に置き換える

ポイントフッ素化糖合成の場合には特定の水酸基を三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) などでフッ素化する(*Synlett* 2009, 2167)。作り分けは可能であるが目的のポイントフッ素化糖を合成するためには単糖の特定の水酸基以外を保護する必要がある。また、グルコースやガラクトースなどの入手容易なヘキソースの場合は良いが、希少糖のポイントフッ素化糖を合成する場合は、そもそも原料の希少糖が入手困難である。

### (2) フッ素原子を含むキラルビルディングブロックから構築する

含フッ素ビルディングブロックとキラルビルディングブロックとをアルドール反応でつなぎ合わせてポイントフッ素化糖を作り分ける方法が報告されている(*EJOC*, 2015, 1314)。この方法は確実な反面、化学量論量の不斉源が必要であり(しかも生成物には残らない)、適切な立体化学を有するキラルビルディングブロックをあらかじめ用意する必要がある。

以上のような研究背景を踏まえて、申請者はフッ素原子を含むアキラルなビルディングブロックからポイントフッ素化糖を合成するのが最も力量ある合成手法であると着想するに至った。これまでもアキラルなビルディングブロックを用いて単糖を合成することは MacMillan らによって報告されており(*Science* 2004, 305, 1752)、入手容易なアキラルなフッ素化合物からは対応するポイントフッ素化糖が合成出来ると期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は糖水酸基をフッ素原子で置き換えたポイントフッ素化糖を自在に合成する手法を以下の3段階を経て、確立することである。

### (1) $\alpha$ -フルオロアルデヒドのジアステレオマーと光学活性体分離によるポイントフッ素化糖の作り分け

この項目では既に合成したラセミ体の  $\alpha$ -フルオロアルデヒドを用いて、酵素による速度論的光学分割によって、ジアステレオマーならびに光学活性体の分離を検討する。 $\alpha$ -フルオロアルデヒドのジアステレオマーは得られるポイントフッ素化糖中のフッ素原子が結合する炭素上の立体化学に反映されると考えられるため、 $\alpha$ -フルオロアルデヒドのジアステレオマーを分離して反応に用いることはポイントフッ素化糖の作り分けに直結する。また、光学活性体の分離は D 体と L 体の作り分けにつながる。

### (2) Reformatsky 反応制御によるポイントフッ素化糖の作り分け

これまでも安藤らや Stuart らによってそれぞれ独立にプロモジフルオロ酢酸エステルを用いたエナンチオ選択的な Reformatsky 反応が報告されている。そのほとんどが化学量論量の光学活性アミノアルコールを配位子に用い、90% ee 前後の実用的な光学純度で目的物を得ている。しかしながら、化学量論量の不斉源を必要としている点では、不斉補助基を用いる手法と本質的に変わらない。そこで、触媒的に Reformatsky 反応を促進する Wilkinson 錯体あるいは Lewis 酸に光学活性配位子を導入して、ポイントフッ素化糖作り分けの鍵中間体となる  $\alpha$ -フルオロアルデヒドの触媒的不斉合成法を開発する。

### (3) 向山アルドール反応によるポイントフッ素化糖の作り分け

MacMillan らはすでに、有機触媒を用いて得られる直接アルドール反応生成物のアルデヒドに対する向山アルドール反応において、Lewis 酸や反応溶媒によって単糖を作り分けることが出来ると報告している。具体的には、Lewis 酸によって隣接する水酸基への配位様式(キレーションモデルかノンキレーションモデル)が異なることでアルデヒドへの攻撃面が変わり、溶媒によってエノールシリルエーテルの攻撃面が変わることで3種類の単糖(グルコース、マンノース、アロース)の作り分けを行っている。本研究では糖水酸基の代わりにフッ素置換基が導入されていることから、同様の Lewis 酸による立体選択性制御可能か興味を持たれる。また、向山アルドール反応において光学活性配位子を用いることで、D 体と L 体の作り分けが出来ないか明らかにしたい。

### 3. 研究の方法

#### (1) $\alpha$ -フルオロアルデヒドのジアステレオマーと光学活性体分離によるポイントフッ素化糖の作り分け

本項目では光学活性なポイントフッ素化糖を得るための初期検討として、酵素を用いた速度論的光学分割によって、ジアステレオマーならびに光学活性体の分離を検討する。すなわち、 $\alpha$ -フルオロアルデヒドの水酸基をアセチル化し、酵素を用いた加溶媒分解により光学活性体を得る。なお、申請者らは既に TBS 保護基の導入によって  $\alpha$ -フルオロエステルの *syn* 体と *anti* 体がシリカゲルカラムによって分離可能であることを見出している。従って、 $\alpha$ -フルオロエステルの水酸基をアセチル化した上でそれぞれのジアステレオマーを光学分割すれば、4 種類の異性体(2*S*, 3*R*), (2*R*, 3*S*), (2*R*, 3*R*), (2*S*, 3*S*)が全て光学活性体として得られると考えている。なお、予備的な検討により  $\alpha$ -フルオロエステルに対するリパーゼ活性を確認している。

#### (2) Reformatsky 反応制御によるポイントフッ素化糖の作り分け

活性種として生じる亜鉛エノラートの立体化学を確かめた上で、適切な活性化剤と不斉配位子を添加することで、光学活性  $\alpha$ -フルオロアルデヒドをジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的に合成する。触媒量(1 mol%)の Wilkinson 錯体がプロモジフルオロ酢酸エステルの Reformatsky 反応を促進することが熊懐、安藤らによって報告されており(*TL*, 2004, 5735)、ホスフィン系不斉配位子を検討することで、光学活性体が得られないかを検討する。また、塩化セリウムを Lewis 酸触媒として用いることでも、プロモフルオロ酢酸エステルを用いた Reformatsky 反応は促進されることが、Dolbier らによって報告されている(*JOC*, 2002, 72)。そこで、不斉配位子を有するセリウム錯体や他のランタニド錯体を触媒として用いた場合の活性の有無を調査する。エナンチオ選択性と同時にジアステレオ選択性を出して、しかも作り分ける必要があるとなるとそのハードルは極めて高い。しかしながら、アキラルな含フッ素ビルディングブロックからポイントフッ素化糖を合成する鍵となる反応であり、まずはエナンチオ選択性が発現する触媒系を見出したい。

#### (3) 向山アルドール反応によるポイントフッ素化糖の作り分け

MacMillan らは  $\alpha$ -フルオロアルデヒドに対応する  $\alpha$ -ヒドロキシアルデヒドの *anti* 体からグルコースを得ていることから、*syn* 体を用いれば原理的にグルコースの 4 位炭素のエピマーであるガラクトース型が得られると考えられる。実際に申請者らは予備的な検討として、*syn* 体(ラセミ体)の  $\alpha$ -フルオロアルデヒドから DL-ガラクトース型のポイントフッ素化糖を合成しており、溶媒効果などを用いてエノールシリルエーテルの攻撃面を逆転できれば希少糖であるグルコース型(ガラクトースの 3 位炭素のエピマー)のポイントフッ素化糖が得られると期待される。また、本研究では糖水酸基の位置にフッ素置換基が導入されていることから、水酸基の場合と同様に Lewis 酸による立体選択性の制御が可能かを明らかにする。また、向山アルドール反応において光学活性配位子を用いることで、D 体と L 体の作り分けが出来ないか検討したい。これらの取り組みが上手く行けば、Reformatsky 反応によって得られる  $\alpha$ -フルオロエステルがジアステレオ混合物(ただし分離精製は可能)かつアキラルであったとしても、ポイントフッ素化糖を光学活性体として作り分けることが出来る。従って、酵素による速度論的光学分割が可能な  $\alpha$ -フルオロエステルの立体化学が著しく制限されてしまったとしても (2)、(3)のどちらかが上手く行けば目的を達成することが出来る。

### 4. 研究成果

#### (1) 向山アルドール反応によるポイントフッ素化糖の作り分け

まず、Reformatsky 反応によって得られた  $\alpha$ -フルオロエステルから、水酸基のシリル保護、エステルの DIBAL 還元で得られるアルデヒドのジアステレオマーを *syn* 体と *anti* 体とに分割した。続いて *syn* 体の  $\alpha$ -フルオロアルデヒドとエノールシリルエーテルとの向山アルドール反応に関して、主にルイス酸やその当量について検討した。MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>を用いる場合にはルイス酸を過剰量添加すると副反応が進行したり、立体選択性が低下したりしたため、1 当量を最適条件とした。この時のジアステレオ選択性は約 9:1 であり、ガラクトース型のポイントフッ素化糖前駆体が選択的に得られた。また反応メカニズムとしてルイス酸はアルデヒドのみを活性化して進行していると考えている。実際、ルイス酸を 2 当量に増加させると基質であるアルデヒドのコンバージョンと目的の向山アルドール反応生成物の収率も増加するものの、ジアステレオ選択性は 6:4 と著しく低下した。一方、TiCl<sub>4</sub>をルイス酸として用いた場合にはルイス酸の当量を多くした方が、収率・選択性ともに向上する傾向にあった。3 当量を最適条件として、ジアステレオ選択性はほぼ完全にタロース型のポイントフッ素化糖前駆体へと制御された。従って、エノールシリルエーテルはチタンエノラートに変換されてから進行していると考えており、チタン原子を介した 6 員環の中間体を經由することで、エノールシリルエーテルのアルデヒドに対する攻撃面が逆転したと説明出来る。なお、 $\alpha$ -フルオロアルデヒドに対するエノールシリルエーテルの攻撃面は強力な電子求引基であるフッ素に対して逆側となるように制御されており、イドース型やグロース型のポイントフッ素化体前駆体は全く得られなかった。

ほぼ同様な傾向が *anti* 体の  $\alpha$ -フルオロアルデヒドとエノールシリルエーテルとの向山アルドール反応に関しても見られたが、*anti* 体の方が反応性は高かったため（ルイス酸に対して不安定）、反応温度を下げる必要があった。しかしながら  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  のルイス酸性は低いため、低温条件下では当量を増やさざるを得ず、逆に立体選択性が低下するというジレンマに陥った。現時点では 2 当量を最適条件としており、その時のジアステレオ選択性は約 7:3 でアルトローズ型ポイントフッ素化糖前駆体が優先的に得られた。過剰量の  $\text{TiCl}_4$  を用いるとエノールシリルエーテルの攻撃面が逆転して、逆のジアステレオマーであるアローズ型ポイントフッ素化糖が選択的に得られるところまでは *syn* 体と同様の傾向にあったが、収率が 30% 程度で頭打ちになってしまった。そこでシリンジポンプを用いてエノールシリルエーテルを滴下すると、選択性を保持したまま 50% 程度まで収率を向上させることが出来た。

## (2) 酵素による速度論的光学分割を用いた光学活性ポイントフッ素化糖の合成

Reformatsky 反応における立体制御も試みたが、解決の糸口が見いだせなかったため、 $\alpha$ -フルオロエステルの水酸基をアセチル化し、酵素による速度論的光学分割によって光学活性中間体を得る事にした。ところがアセチル基を導入して Novozym435 による速度論的光学分割を行うと、エナンチオ選択性だけでなくジアステレオ選択性も発現してしまい、*anti* 体の  $\alpha$ -フルオロアルデヒドのみが光学活性体として得られた。この生成物から光学活性アルトローズ型ポイントフッ素化糖へと誘導は出来たが、光学純度も 90% ee 程度と満足できるものではなかった。そこで、アシル基の検討を行ったところ、アルキル側鎖をメチル（アセチル基）からプロピル、ペンチルと伸ばして行くと、ジアステレオ選択性が低下して *syn* 体、*anti* 体両方のジアステレオマーが光学活性体として得られることが分かった。このジアステレオマーは水酸基のシリル保護の後で分離可能であるため、現時点でラセミ体の合成が可能な 4 種類全てのポイントフッ素化糖が光学活性体として得られる目途が付いた。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1 . Masuhara, Y.; Tanaka, T.; Takenaka, H.; Hayase, S.; Nokami, T.; Itoh, T.

Synthesis of *gem*-Difluoromethylene Containing Cycloalkenes via Ring-opening Reaction of *gem*-Difluorocyclopropanes and Subsequent RCM Reaction

Journal of Organic Chemistry (査読有) 72 巻、2019 年、5540-5549

DOI: 10.1021/acs.joc.9b00415

2 . Takenaka, H.; Masuhara, Y.; Narita, K.; Nokami, T.; Itoh, T.

Synthesis of 2,2-difluoro-homoallylic alcohols via ring-opening of *gem*-difluorocyclopropane and aerobic oxidation by photo-irradiation in the presence of an organic pigment

Organic & Biomolecular Chemistry (査読有) 16 巻、2018 年、6104-6114

DOI: 10.1039/C8OB01740A

3 . Nokami, T.; Sasaki, N.; Isoda, Y.; Itoh, T.

Ionic Liquid Tag with Multiple Functions in Electrochemical Glycosylation

ChemElectroChem (査読有) 3 巻、2016 年、2012-2016

DOI: 10.1002/celec.201600311

4 . Harada, A.; Yamaoka, H. Tojo, S. Watanabe, K.; Sakaguchi, A.; Kinoshita, S.; Fukaya, Y.; Matsumoto, K.; Hagiwara, R.; Sakaguchi, H.; Nokami, T.; Itoh, T.

Improved Performance of a Conducting-Bridge Random Access Memory using Ionic Liquids

Journal of Materials Chemistry (査読有) 4 巻、2016 年、7215-7222

DOI: 10.1039/c6tc01486k

5 . Fukaya, Y.; Aasai, R.; Kadotani, S.; Nokami, T.; Itoh, T.

Extraction of polysaccharides from Japanese cedar using phosphonate-derived polar ionic liquids having functional groups

Bulletin of Chemical Society of Japan (査読有) 89 巻、2016 年、7215-7222

DOI: 10.1246/bcsj20160073

6 . Shimizu, A.; Takeda, K.; Mishima, S.; Saito, K.; Kim, S.; Nokami, T.; Yoshida, J.

Generation, Characterization, and Reactions of Thionium Ions Based on the Indirect Cation Pool Method

Bulletin of Chemical Society of Japan (査読有) 89 巻、2016 年、61-66

DOI: 10.1246/bcsj20150323

7 . Kanakubo, M.; Makino, T.; Taniguchi, T.; Nokami, T.; Itoh, T.  
CO<sub>2</sub> Solubility in Ether Functionalized Ionic Liquids on Mole Fraction and Molarity Scales  
ACS Sustainable Chemistry & Engineering (査読有) 4 巻、2016 年、525-535  
DOI: 10.1021/acssuschemeng.5b00960

〔学会発表〕(計 9 件)

1 . 黒田佳奈、林詩穂、野上敏材、伊藤敏幸

向山アルドール反応を用いた光学活性ポイントフッ素化糖合成

日本化学会第 99 春季年会、神戸市、2019 年

2 . 黒田佳奈、林詩穂、野上敏材、伊藤敏幸

向山アルドール反応を用いたポイントフッ素化糖の De Novo 合成

第 41 回フッ素化学討論会、弘前市、2018 年

3 . 黒田佳奈、林詩穂、野上敏材、伊藤敏幸

向山アルドール反応を用いたポイントフッ素化糖の De Novo 合成

第 37 回日本糖質学会年会、仙台市、2018 年

4 . Toshiki Nokami, Shiho Hayashi, Kana Kuroda, Toshiyuki Itoh

De Novo Synthesis of Partially Fluorinated Carbohydrates

The 29<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Lisbon, 2018

5 . 黒田佳奈、林詩穂、野上敏材、伊藤敏幸

向山アルドール反応を鍵反応としたポイントフッ素化糖の作り分け

日本化学会第 98 春季年会、船橋市、2018 年

6 . 野上敏材

含フッ素糖の *De Novo* 合成

第 1 回糖化学フォーラム、東京都目黒区、2018 年

7 . 林詩穂、野上敏材、伊藤敏幸

光学活性ポイントフッ素化糖の *De Novo* 合成

第 40 回フッ素化学討論会、鳥取市、2017 年

8 . 林詩穂、塚原綾菜、高柳恵輔、野上敏材、伊藤敏幸

酵素による速度論的光学分割を用いた光学活性ポイントフッ素化糖の合成

日本化学会第 97 春季年会、横浜市、2017 年

9 . 林詩穂、塚原綾菜、高柳恵輔、野上敏材、伊藤敏幸

リパーゼによる光学分割を鍵反応とする光学活性ポイントフッ素化糖の合成

第 39 回フッ素化学討論会、佐賀市、2016 年

〔その他〕

ホームページ等

鳥取大学工学部化学バイオ系学科 野上有機合成化学研究室

<http://www.chem.tottori-u.ac.jp/~itoh/>

6 . 研究組織

(2)研究協力者

研究協力者氏名：林 詩穂

ローマ字氏名： HAYASHI shiho

研究協力者氏名：黒田 佳奈

ローマ字氏名： KURODA kana

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。