

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08218

研究課題名(和文) ヒドロキシ基の求核性を向上させる有機ボロン酸触媒の開発と糖鎖合成への応用

研究課題名(英文) Development of organoboronic acid catalyst for the site-selectively nucleophilic activation of hydroxy group and its application to carbohydrate chemistry

研究代表者

牧野 一石 (Makino, Kazuishi)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：20302573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：グリコピラノシドのビシナルcis-ジオールにおいて、エクアトリアルに配向したヒドロキシ基の求核性を向上させる有機ボロン酸の開発に成功した。本反応を用いることで、触媒の制御もとにグリコピラノシドの特定のヒドロキシ基のアシル化やカーボネート化を行うことが可能となった。アシル化剤として、芳香族アシルクロリド、アルキルアシルクロリド、 $\alpha$ -不飽和アシルクロリドを適用することができ、用いる触媒量も0.05 mol%から1 mol%と極めて少量で反応を行うことができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重要な生物活性をもつ天然有機化合物や医薬品は、糖鎖やポリオール構造を有する場合がある。このように複数のヒドロキシ基が分子内に存在する場合には、それらを識別して目的とするヒドロキシ基のみに特定の化学修飾を行うことは非常に困難となる。我々の開発した有機ボロン酸触媒による方法は、ビシナルcis-ジオールを分子認識し、あらかじめ予測された箇所のヒドロキシ基を化学修飾することが可能である。この研究成果は、触媒制御下に糖鎖をもつ生物活性物質や医薬品の位置選択的なヒドロキシ基の直接的化学変換に道拓くものであり、医薬品の開発における探索研究の一つの方法論を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：We have developed a catalytic reaction with the novel organoboronic acid which enhances the nucleophilicity of the specific hydroxy group of vicinal cis-diol in glycopyranoside. This method enables regioselective acylation and carbonate formation of an equatorially oriented hydroxy group in vicinal cis-diol. Aromatic acyl chlorides, alkyl acyl chlorides, and unsaturated acyl chlorides can be used as an acylating agent, and the applicable amount of catalyst is very small from 0.05 mol% to 1 mol%. Therefore, we succeeded in developing a useful organic boronic acid catalyst for practical use.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機ボロン酸 触媒反応 位置選択的アシル化反応 求核性 糖 イミダゾール

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖鎖合成における問題点の一つは、糖に複数存在するヒドロキシ基のうち、いかに目的のヒドロキシ基のみを化学変換するかという点である。従来の方法論では、糖が有する複数のヒドロキシ基の化学的反応性に基づいて特定のヒドロキシ基を化学変換したり、反応性の高いヒドロキシ基に一旦保護基を導入したのち、目的のヒドロキシ基を化学変換し、その後、保護基を除去するという複数の工程を経ることが行われる (Figure 1)。いずれも、基質制御に基づくヒドロキシ基の化学変換反応であり、反応点となるヒドロキシ基を予想することが難しく、糖の化学構造に依存した方法論である。糖を用いた化学変換では、基質の構造に依存したこのようなアプローチは避けがたいものとして行われているが、保護基の着脱に伴う化学変換の繰り返しは、工程数の増大をもたらし、総収率の低下を招く原因となっている。

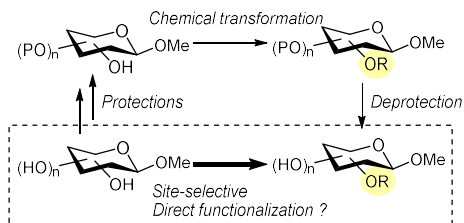


Figure 1. 糖鎖合成における問題点

古くからフェニルボロン酸は、ピラノシド構造をもつ単糖に対して、4位および6位のヒドロキシ基、あるいは *cis* の関係にあるビシナルジオールに対して、環状ボロン酸エステルを形成することが知られている (Figure 2)<sup>1</sup>。このようなヒドロキシ基に対する位置選択性の発現は、フェニルボロン酸の分子認識として捉えることができる。有機ボロン酸がもつこのような性質を利用することができれば、糖やポリオール化合物の新たな分子変換法の開発に繋がると考え、我々は研究に取り組んでいる<sup>2</sup>。

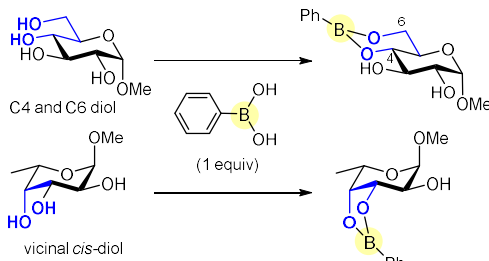


Figure 2. フェニルボロン酸による位置選択的な環状ボロン酸エステルの形成

我々はフェニルボロン酸の両オルト位にトリフルオロメチル基を導入することで、従来のフェニルボロン酸に比べて、対応する環状ボロン酸

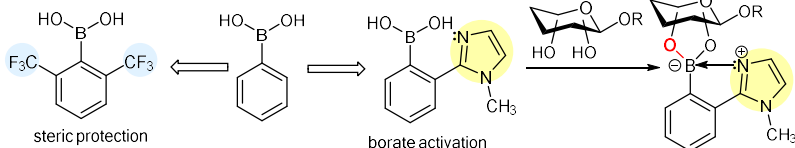


Figure 3. オルト位への配位性窒素導入によるボラートの形成にともなうHOMO活性化

エステルを著しく変化させることを見出し、保護基として活用可能なことを報告している。<sup>2a-c</sup>一方、フェニルボロン酸のオルト位に配位性のアミンを導入するならば、環状ボロン酸エステルを形成した際に、ホウ素原子が四配位となり、B-O結合を形成している酸素原子の求核性を向上させることができるのではないかと考えた (Figure 3)。

このような試みの先駆けとして、1997年の青山らの報告がある (Figure 4)。<sup>4</sup>すなわち、メチル $\alpha$ -L-フコピラノシドにフェニルボロン酸を作用させることで得られる3位および4位ヒドロキシ基間で形成させた環状フェニルボロン酸エステルに、トリエチルアミンを添加することで、エクアトリアル位に配向している3位ヒドロキシ基の位置選択的なアルキル化に成功している。また、青山らは1999年に、化学両論量のボロールを用いたメチル $\alpha$ -L-フコピラノシドの3位ヒドロキシ基の位置選択的なグリコシル化反応についても報告している。

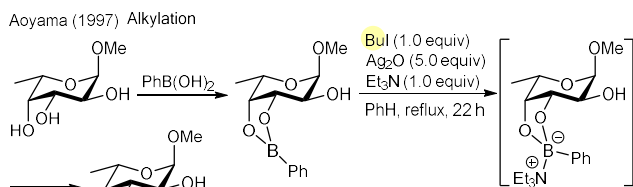


Figure 4. Aoyamaらのフェニルボロン酸を用いた位置選択的なアルキル化反応

これらの青山の試みは、いずれも化学両論量のボロン酸またはボロールを用いた方法論であるが、近年になり Taylor らによって、触媒量の有機ホウ素化合物を用いる方法論が報告された (Figure 5)。<sup>5</sup>2011年に Taylor らは 10 mol% のジフェニルボリン酸を用いたグリコピラノシドの位置選択的な

アシル化反応とともに、位置選択的なグリコシル化反応についても報告している。その後、Taylor らは触媒活性を向上させたフェノキサボリンを用いたアルキル化反応やグリコシル化反応について成功している。

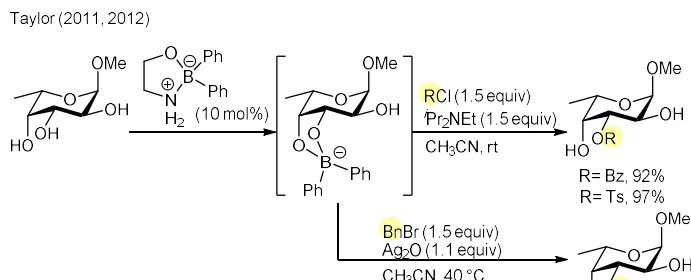


Figure 5. Taylorらのボリン酸を用いた位置選択的なアシル化、スルホニル化、アルキル化反応

Taylor らの触媒量のボリン酸を用いたヒドロキシ基の活性化に関しては、青山らの報

告と同様に、求核性が向上するのはシスの関係にあるビスナルジオールのエクアトリアル位に配向したヒドロキシ基である。

以上のように、有機ホウ素化合物を用いたヒドロキシ基の求核性の位置選択的活性化は、青山らによる化学両論量のボロン酸やボロールを用いた方法や Taylor らによる触媒量のボリン酸がある。触媒反応による Taylor らの方法論は青山らの方法論を大きく改善するものであるが、ボリン酸は酸化を受けやすく化学的安定性に問題あることや、そのゆえ触媒の構造修飾が難しい点、用いる触媒量が 5–10 mol% とやや多い点は、実用性において問題を残している。

## 2. 研究の目的

我々は上述の青山らや Taylor らの知見を踏まえ、化学的に安定なフェニルボロン酸を化学修飾することで、低触媒量でヒドロキシ基の求核性の位置選択的活性化が可能な触媒の開発をめざし研究を開始した。反応基質のヒドロキシ基の反応性に依存するのではなく、触媒であるアリールボロン酸の制御に基づいて、糖のヒドロキシ基の求核性を位置選択的に高めることができれば、あらかじめ予想された箇所へのヒドロキシ基へのアシル化、アルキル化、硫酸化、リン酸化、さらには糖の導入が可能になることが期待される。このような触媒の開発は、保護基の導入や脱保護を経ることなく、糖や糖鎖あるいは配糖化されたマクロライドやステロイドなどの医薬品の特定のヒドロキシ基の直接的な化学変換や糖鎖の短工程合成を実現する一助となりうる。

## 3. 研究の方法

触媒となる有機ボロン酸のデザインとしては、化学的に安定なフェニルボロン酸をもとにして、そのオルト位にルイス塩基となる *N*-メチルイミダズリル基を導入することを考えた (Figure 6)。イミダズリル基は 2 つの窒素原子を含む 5 員環平面構造をもち、芳香族

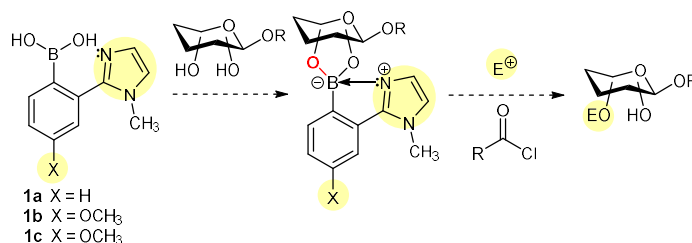


Figure 6. 触媒設計と評価反応系

性を有している。このため立体的にコンパクトな構造であり、糖の 2 つのヒドロキシ基と環状ボロン酸エステル構造をとったとき、大きな立体障害をもたらさないと考えた。加えて、近接するホウ素に配位した際に生じる窒素上の正電荷は、共鳴によってイミダズリル基の環内に分散することが可能である。また、ホウ素が結合しているベンゼン環上にさらに置換基を導入することも可能であり、電子的あるいは立体的な調整が可能である。加えて、フェニルボロン酸を母核とすることから、触媒は化学的に安定であり、取り扱いが容易であることが期待される。このような仮説に基づいて、触媒の候補として 2-(*N*-methyl-2-imidazolyl)phenylboronic acid **1a** およびその誘導体 **1b**, **1c** を考えた。

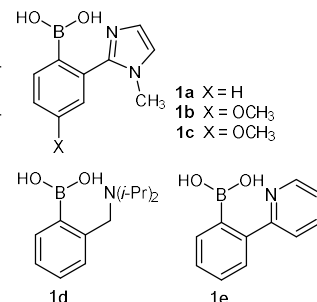
なお、反応系としては、Taylor らによって検討されている位置選択的なアシル化反応を例として初期の検討を行うことを計画した。

## 4. 研究成果

位置選択的なアシル化反応の検討において、基質として 3 つのヒドロキシ基をもつメチル  $\alpha$ -L-フコピラノシド **2a** を使い、アシル化剤としてはベンゾイルクロリド、塩基としては立体的にかさ高い *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを選択し、室温条件のもとで溶媒や触媒量について検討した (Table 1)。その結果、ジクロロメタン中、5 mol% のボロン酸 **1a** を用

Table 1. 位置選択的なアシル化反応の条件検討

entry	catalyst (x mol%)	BzCl (y equiv)	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (z equiv)	solvent	time	yield (%) 3a / 4 / 5
1	<b>1a</b> (5.0)	1.5	1.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	>99 / - / -
2	<b>1a</b> (0.5)	1.5	1.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8.5	84 / 3 / 7
3	<b>1a</b> (0.5)	1.5	1.5	1,4-dioxane	17.5	>99 / - / <1
4	<b>1b</b> (0.5)	1.5	1.5	1,4-dioxane	4	>99 / <1 / -
5	<b>1b</b> (0.2)	2.0	2.0	1,4-dioxane	7	>99 / - / <1
6	<b>1c</b> (0.5)	1.5	1.5	1,4-dioxane	24	93 / <1 / <1
7	—	1.5	1.5	1,4-dioxane	7	1 / 1 / -

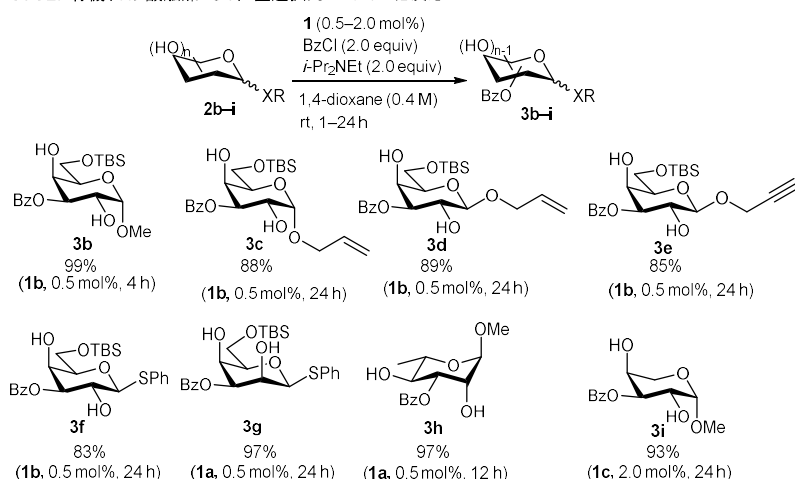


いたとき、4 時間で反応が完結し、3 位ヒドロキシ基のみがアシル化されたベンゾイルエステル **3a** を 99%以上の収率で得ることができた (entry 1)。触媒量を 0.5mol%に低減すると 3 位ベンゾイルエステルが 84%の収率で得られるものの、2 位ベンゾイルエステル **4** や 2 位と 3 位がアシル化されたジベンゾイルエステル **5** が 10%程度副生することがわかった (entry 2)。これらの副生物は、いずれも触媒非関与で 2 位ヒドロキシ基のベンゾイル化が進行したために得られたものと推測された。そこで、溶媒の検討をしたところ、1,4-ジオキサンを用いた場合には、反応時間は 17.5 時間と要するものの、0.5mol%の触媒量においても、3 位ベンゾイルエステルのみを 99%以上の収率で得ることに成功した (entries 3 and 7)。反応時間を短縮し、さらに触媒量を低減することを目的に、ホウ素に対してパラ位に電子供与基であるメトキシ基を導入した触媒 **1b** を用いたところ、同条件において反応時間を 4 時間に短縮することができた (entry 4)。そこで触媒量を 0.2 mol%に低減したところ、反応剤であるベンゾイルクロリドと *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを 2 当量必要としたが、7 時間で 99%以上の収率で 3 位ベンゾイルエステルを得ることに成功した (entry 5)。一方、パラ位に電子求引基であるトリフルオロメチル基を導入した触媒 **1c** では、位置選択的なアシル化反応は進行するものの、反応性の低下がみられた (entry 6)。なお、有機ボロン酸を添加しない場合には、1,4-ジオキサン中ではほとんど反応が進行しないことから (entry 7)、わずか 1000 分の 2 当量のボロン酸の添加が、位置選択的なヒドロキシ基のアシル化反応を促進していることが明らかとなった。一方に、オルト位に第三級アルキルアミンを導入した **1d** やピリジンを導入した **1e** では、触媒としての活性が見られないことから、*N*-メチルイミダゾリル基のオルト位の導入が重要であることを確認した。

反応の信頼性を確認する目的で、1g スケールで位置選択的なベンゾイル化反応を検討した。すなわち、1,4-ジオキサン中 (0.5 M)、1.5 当量のベンゾイルクロリド、1.5 当量の *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、0.5 mol%の有機ボロン酸触媒 **1b**、室温条件においてメチル $\alpha$ -L-フコピラノシドの 3 位ヒドロキシ基のベンゾイル化反応を行ったところ、単離収率 95%で目的物が得られることを確認した。

以上の成果もとに、基質となる糖の一般性について検討した (Table 2)。6 位ヒドロキシ基が TBS (*tert*-butyldimethylsilyl) で保護された様々なガラクトピラノシド **2b–2f** に対しては、エクアトリアル位に配向した 3 位ヒドロキシ基のみにベンゾイル化反応が進行した生成物 **3b–3f** を得ることができた。また、6 位ヒドロキシ基が TBS で保護されたメチル  $\beta$ -D-マンノピラノシド **2g** に対しては、触媒としてホウ素のパラ位に電子求引基のトリフルオロメチル基を導入した **1c** が有効であり、2 位および 3 位の *cis* に配置したヒドロキシ基のエクアトリアル位に配向した 3 位ヒドロキシ基のみにベンゾイル化が進行した。メチル  $\alpha$ -L-ラムノピラノシド **2h**、メチル  $\beta$ -L-アラビノピラノシド **2i** に対しても、それぞれエクアトリアル位に配向した 3 位にベンゾイル化が進行することを確認した。以上の結果から、本反応は有機ボロン酸触媒制御下に位置選択的なヒドロキシ基のアシル化反応が進行し、その導入位置はビシナル *cis*-ジオールのエクアトリアル位に配向したヒドロキシ基であることを示すことができた。

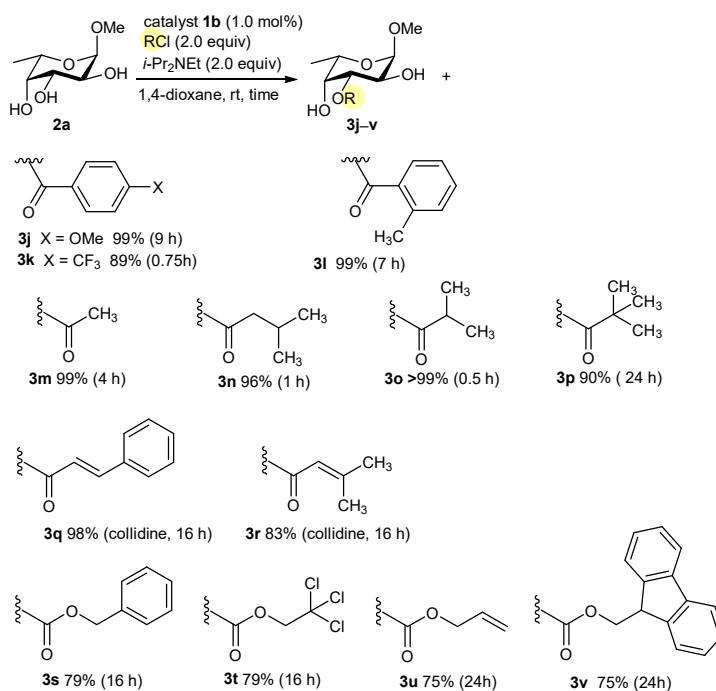
Table 2. 有機ボロン酸触媒により位置選択的なベンゾイル化反応



次に基質としてメチル $\alpha$ -L-フコピラノシドを用いて、アシル化剤の一般性について検討した (Table 3)。ベンゾイルクロリドの芳香環上の置換基として、パラ位に電子供与基または電子求引基のいずれが導入されても、高収率で位置選択的に 3 位のヒドロキシ基がアシル化された生成物 **3j**, **3k** が得られた。また、オルト位に置換基をもつ 2-メチルベンゾイルクロリドについても 99%の収率で 3 位アシル化体 **3l** が得られた。芳香族カルボン酸の酸塩化物のみならず、脂肪族カルボン酸の酸塩化物も適用可能である。すなわち、直鎖あるいは分岐した酸塩化物や立体的にかさ高いイソブチリルクロリドやピバロイルクロリドについても、3 位ヒドロキシ基にアシル基が導入された生成物 **3m–3p** を高収率で得ることができた。アシル化剤として $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸塩化物を用いる場合には、ケテン中間体を介したア

シル化反応を回避するため、塩基として立体的にかさ高く塩基性が弱いコリジンをを用いることで、位置選択的な3位アシル化を実現することができ、生成物 **3q**, **3r** を得た。また、ヒドロキシ基へのカーボナートの位置選択的導入も可能である。すなわち、3位ヒドロキシ基へのベンジルオキシカルボニル (Cbz), 2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル (Tce), アリルオキシカルボニル (alloc), フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) の直接的な導入が可能であり、それぞれ **3s–3v** を得ることができた。

Table 3. 有機ボロン酸触媒により位置選択的ベンゾイル化反応～アシル化剤に関する検討



我々は化学的に安定なフェニルボロン酸のオルト位に *N*-メチルイミダズリル基を導入した触媒を用いることによって、グリコピラノシドのビシナル *cis*-ジオールのエクアトリアル位に配向したヒドロキシ基の求核性を増大させ、位置選択的にアシル基を導入する方法論を確立することができた。今後は求電子剤として、アルキル化試薬や硫酸化試薬、リン酸化試薬、糖供与体を用いた位置選択的な導入反応に関する検討を進めていく。

本成果は、北里大学薬学部の嶋田修之博士が中心となり、医薬品化学研究室内の学生諸氏の研究に基づくものである。<sup>6</sup>

#### <引用文献>

- (a) Ferrier, R. J. *Methods Carbohydr. Chem.* **1972**, *6*, 419–426. (b) Ferrier, R. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1978**, *35*, 31–80.
- (a) Urata, S.; Nojima, S.; Makino, K.; Shimada N. *Synlett* **2019**, *30*, 2300–2304. (b) Shimada N.; Fukuhara K.; Urata S.; Makino K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7325–7329. (c) Shimada N.; Urata S.; Fukuhara K.; Tsuneda T.; Makino K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6064–6068. (d) Fukuhara, K.; Shimada, N.; Nishino, T.; Kaji, E.; Makino, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 902–905. (e) Kaji, E.; Yamamoto, D.; Shirai, Y.; Ishige, K.; Arai, Y.; Shirahata, T.; Makino, K.; Nishino, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3536–3539. (f) Nishino, T.; Ohya, Y.; Murai, R.; Shirahata, T.; Yamamoto, D.; Makino, K.; Kaji, E. *Heterocycles* **2012**, *84*, 1123–1140.
- Kaji E.; Nishino T.; Ishige K.; Ohya Y.; Shirai Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1570–1573.
- (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. (c) Oshima, K.; Yamauch, T.; Shimomura, M.; Miyauchi, S.; Aoyama, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1319–1324.
- (a) Lee, D.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3724–3727. (b) Chan, L.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3090–3093. (c) Gouliaras, C.; Lee, D.; Chan, L.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13926–13929. (d) Lee, D.; Williamson, C. L.; Chan, L.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8260–8267. (e) Beale, T. M.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1358–1361. (f) Beale, T. M.; Moon, P. J.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3604–3607. (g) Dimakos, V.; Su, H. Y.; Garrett, G. E.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5149–5153. (h) Dimitrijević, E.; Taylor, M. S. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3298–3303. (i) D’Angelo, K. A.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11058–11066. (j) Gorelik, D.; Lin, Y. C. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 900–908.
- Shimada, N.; Nakamura, Y.; Ochiai, T.; Makino, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3789–3794.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimada N, Nakamura Y, Ochiai T, Makino K	4. 巻 21
2. 論文標題 Catalytic Activation of Cis-Vicinal Diols by Boronic Acids: Site-Selective Acylation of Carbohydrates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3789-3794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01231	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimada N, Fukuhara K, Urata S, Makino K	4. 巻 17
2. 論文標題 Total syntheses of seminolipid and its analogues by using 2,6-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid as protective reagent	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 7325-7329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB01445D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Urata S, Nojima S, Makino K, Shimada N	4. 巻 30
2. 論文標題 An Efficient Deprotection of 2,6-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic Esters via Catalytic Protodeboronation Using Tetrabutylammonium Fluoride	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2300-2304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1690236	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimada N, Urata S, Fukuhara K, Tsuneda T, Makino K	4. 巻 20
2. 論文標題 2,6-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic Esters as Protective Groups for Diols: A Protection/Deprotection Protocol for Use under Mild Conditions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 6064-6068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b02427	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計44件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Naoyuki Shimada, Yuki Nakamura, Kazuishi Makino
2. 発表標題 Boronic Acid Catalyzed Site-Selective Acylation of Carbohydrates
3. 学会等名 16th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XVI) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 若槻 誠, 嶋田 修之, 牧野 一石
2. 発表標題 協働触媒系を用いた無保護糖の位置選択的グリコシル化反応と天然物全合成への応用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本智哉, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いた無保護糖の位置選択的Koenigs-Knorr 型グリコシル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第139年
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浦田 沙梨, 嶋田 修之, 牧野 一石
2. 発表標題 ジオールの保護試薬o-FxyIBAの開発を基盤とした硫酸化糖脂質の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村優生, 若槻 誠, 落合貴之, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いた無保護糖の位置選択的アシル化反応
3. 学会等名 有機合成化学協会(関西支部)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若槻 誠, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸/パラジウム協働触媒系を用いる立体選択的グリコシル化反応
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平田 舞, 腰塚正佳, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸誘導体を用いたヒドロキシカルボン酸の触媒的アミド化反応
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若槻 誠, 中村優生, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いた無保護糖の位置選択的官能基化およびグリコシル化反応の開発
3. 学会等名 第59回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 嶋田修之, 若槻 誠, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸/パラジウム協働触媒系を用いた無保護糖の位置および立体選択的グリコシル化反応
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 腰塚正佳, 平田 舞, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物を用いたヒドロキシカルボン酸の触媒的アミド化反応
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村優生, 落合貴之, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いた無保護糖の位置選択的アシル化反応
3. 学会等名 第10回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浦田沙梨, 福原賢司, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸エステルを用いたジオールの保護基の開発
3. 学会等名 第10回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若林直輝, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸誘導体を用いた糖質レセプターの開発
3. 学会等名 第10回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平田 舞, 腰塚正佳, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸誘導体を用いたヒドロキカルボン酸の触媒的アミド化反応
3. 学会等名 第10回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若槻 誠, 中村 優生, 嶋田 修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いた無保護糖の位置および立体選択的グリコシル化反応
3. 学会等名 第10回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大瀬尚希, 腰塚正佳, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸誘導体を用いたWeinrebアミドの触媒的合成法の開発
3. 学会等名 第10回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村優生, 若槻 誠, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 有機ボロン酸触媒と遷移金属錯体を併用した無保護糖の位置選択的グリコシル化応
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大瀬尚希, 腰塚正佳, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 二核ホウ素触媒を用いたWeinrebアミドの触媒的合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 腰塚正佳, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 基質支配に基づく $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸の二核ホウ素触媒アミド化反応
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田 舞, 腰塚正佳, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 二核ホウ素触媒を用いた基質支配に基づくカルボン酸の脱水縮合型アミド化反応
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Urata S, Shimada N, Makino K
2. 発表標題 2,6-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic Esters as Protective Groups for Diols: A Protection/Deprotection Protocol for Use under Mild Conditions
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂井遥菜, 浦田沙梨, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 有機ホウ素化合物の特性を活用した硫酸化スフィンゴ脂質スルファチドの全合成
3. 学会等名 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野島信哉, 浦田沙梨, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 TBAFを用いたo-FxyIボロン酸エステルの新規脱保護法の開発
3. 学会等名 日本薬学会関東支部
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋那央也, 大瀬尚希, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 -ヒドロキシWeinrebアミドの触媒的合成法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 日本薬学会関東支部
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋田修之, 浦田沙梨, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸エステルを用いた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
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋那央也, 大瀬尚希, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 有機ホウ素化合物を用いたWeinrebアミドの触媒的合成法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸エステルを用いた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
3. 学会等名 第43回白金シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村優生, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒とパラジウム錯体を併用した位置選択的アリル位置換反応の開発
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤大地, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いた位置選択的アルキル化反応の開発
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大瀬尚希, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物による $\alpha$ -ヒドロキシWeinrebアミドの触媒的合成法の開発と応用
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋田修之, 平田 舞, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物による $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の触媒的アミド化反応の開発
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本智哉, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いた位置選択的グリコシル化反応の開発
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浦田真梨, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸エステルを用いた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
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 腰塚正佳, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物による $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸を基質とした触媒的ペプチド合成法の開発
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷川真梨, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒とパラジウム錯体を併用した位置選択的グリコシル化反応の開発
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋那央也, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物による $\alpha$ -ヒドロキシWeinrebアミドの触媒的合成法の開発と応用
3. 学会等名 第11回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤大地, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いた無保護糖の位置選択的プロパルギル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村優生, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ボロン酸触媒とパラジウム錯体を併用した位置選択的アリル位置換反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋那央也, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 -ヒドロキシWeinrebアミドの触媒的合成法の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嶋田修之, 平田 舞, 腰塚正佳, 大瀬尚希, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物を触媒として用いた脱水操作を必要としないカルボン酸とアミンの直接的アミド化反応
3. 学会等名 日本プロセス化学会2018サマーシンポジウム
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 腰塚正佳, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物を用いた -ヒドロキシアミノ酸を基質とする触媒的ペプチド合成
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大瀬尚希, 腰塚正佳, 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物を用いたWeinrebアミドの触媒的合成法の開発
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋田修之, 腰塚正佳, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物を用いた -ヒドロキシ- -アミノ酸を基質とする触媒的ペプチド合成
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋田修之, 牧野一石
2. 発表標題 ジボロン酸無水物を用いた -ヒドロキシ- -アミノ酸を基質とする触媒的ペプチド合成
3. 学会等名 第41回白金シンポジウム
4. 発表年 2018年

## 〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shimada N, Makino K	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 4
3. 書名 Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis	

## 〔産業財産権〕

## 〔その他〕

北里大学薬学部  
<https://www.kitasato-u.ac.jp/pharm/>

## 6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----