

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14229

研究課題名(和文)有機ホウ素触媒を駆使したポリオール類の自在化学変換

研究課題名(英文) Site-selective modification of poly-ol derivatives utilizing organoboron catalyst

研究代表者

草野 修平 (Kusano, Shuhei)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・研究員

研究者番号：80759291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：類似の反応性を示す水酸基が集積化したポリオール類を直接かつ位置選択的に化学変換することは、最先端の有機合成反応を以ってしても容易ではない。そのため現行では、多段階に渡る保護基の脱着工程を経て、所望の水酸基に対する化学変換を行なっている。これに対して、本研究では、ポリオール類に共通する分子構造を認識・活性化するベンゾオキサボロール触媒を基盤として、直接的・位置選択的・多様に富むポリオール類の化学変換反応を開発した。糖鎖や抗生物質誘導体の合成を効率化する合成手法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポリオール類の直接的かつ位置選択的な化学変換法の開発は、糖鎖など創薬の中核を担う分子群の効率的合成を可能にするため合成化学分野の重要課題となっている。本研究で開発に成功したBO触媒によるポリオール類の化学変換反応は、直接性、位置選択性、誘導化されるポリオール類の構造多様性に優れる。したがって、本手法は、ポリオール類誘導体の効率的供給法として、ポリオール類に関連する創薬や生命科学研究の進展に大きく寄与すると期待される。

研究成果の概要(英文)：The site-selective modification of a polyol such a carbohydrate bearing multiple hydroxyl groups without protection groups is still challenging in synthetic organic chemistry. The sequential protection-deprotection steps on the hydroxyl groups require lengthy synthetic steps for accessing the functionalized-polyol compound, hence resulting in inefficient synthetic processes. To overcome this problematic issue in the polyol modification, we in this study established a novel catalyst-controlled modification of polyols with the benzoxaborole catalyst. This methodology enables a straightforward synthesis of polyol derivatives including oligo saccharide and antibiotics

研究分野：有機合成化学

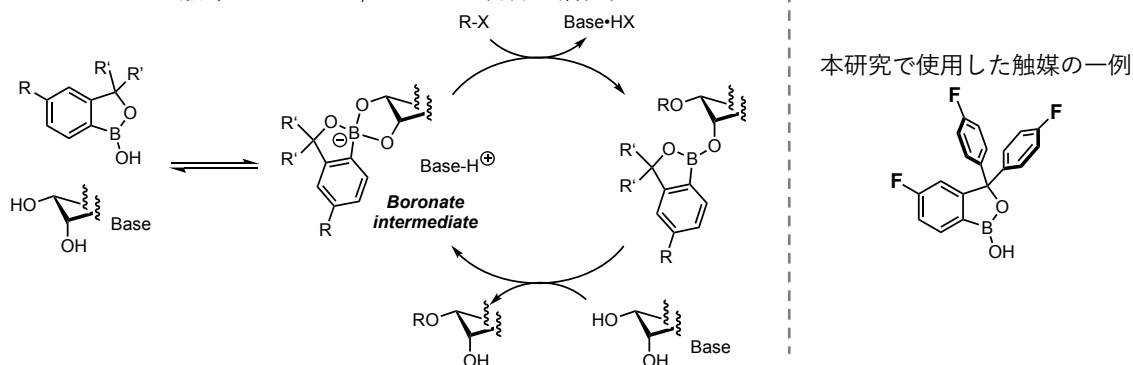
キーワード：ベンゾオキサボロール触媒 ポリオール 位置選択的化学変換 分子認識 グリコシル化 糖鎖 抗生物質

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。

### 1. 研究開始当初の背景

糖鎖や抗生物質に代表されるポリオール類上には、類似の反応性を示す水酸基が高度に集積化している。そのため、ポリオール類を直接的かつ位置選択的に化学変換することは、最先端の分子変換反応を以ってしても困難であり、現行では保護基を用いて所望する水酸基以外を不活性化することで、ポリオール類の化学変換における反応位置を制御している。しかし、保護基の脱着にかかる多段階の合成工程は、ポリオール類の合成効率の低下を招いている。この点は、ポリオール類に関連する創薬や生命科学研究を遅延する主要な要因となっている。これに対して研究代表者は、ポリオール類に共通する *cis*-1,2-ジオール構造に着目し、*cis*-1,2-ジオール構造を認識・活性化するベンゾオキサボロール(BO)に基づくポリオール類の位置選択的の化学変換法を提案してきた(Scheme 1)。研究の開始時点で、ポリオール類の部分構造をモデル基質として BO 触媒の有効性を示すことに成功していた。

Scheme 1. BO 触媒による *cis*-1,2-ジオール認識と活性化



### 2. 研究の目的

上記研究背景を踏まえて、本研究では、BO 触媒による *cis*-1,2-ジオールの化学変換法を進展させ、ポリオール類の位置選択的・直接的・多彩な構造誘導化を可能にする化学変換反応の開発を目的とした。BO 触媒のジオール認識能は、ポリオール類の化学変換における位置選択性と直接性を確保し、さらに、BO 触媒の化学安定性は、様々な合成試薬との直交性を担保するため、多彩な化学変換反応を開発する上で有効であると考えた。

### 3. 研究の方法

本研究の目的である、ポリオール類の自在変換反応の開発に向けて、以下2点について検討を行った。

#### (1) BO 触媒の機能拡張

本研究に着手した時点で、BO 触媒の水酸基変換反応は、アシル化やアルキル化など水酸基上におけるシンプルな求核反応に限られていた。この点は、BO 触媒により誘導化されるポリオール類の構造多様性を限定化していた。そこで、BO 触媒を用いた新規反応開発を実施し、ポリオール類の多彩な誘導化を達成しようと考えた。新規反応の設計にあたり、BO 触媒の反応機構から新規反応系に求められる要件を推察し(Scheme 1)、反応試剤に対する水酸基の付加が鍵ステップであることを主要な設計方針とした。この方針に基づき、ホスホリル化、酸化、グリコシル化を新たに設計した。

#### (2) BO 触媒による抗生物質の直接的かつ位置選択的な化学修飾

ポリオール類の直接的化学変換における BO 触媒の有効性を示すために、抗生物質を基質として BO 触媒による化学変換を検討した。基質の選択にあたって、BO 触媒により活性化可能な *cis*-1,2-ジオール構造を持つ抗生物質として、ムピロシムおよびリンコマイシムを標的基質と設定した。

#### 4. 研究成果

##### (1)BO 触媒の機能拡張

上記の研究方法に示した方針に従い、ホスホリル化、酸化、グリコシル化反応の検討を行った。本検討において、現有のBO触媒の中でも優れた活性を示す触媒を使用した(Scheme 1)。ホスホリル化および酸化反応の検討では、*cis*-1,2-シクロヘキサンジオールをモデル基質として、各種ホスホリル化試薬および酸化試薬の最適化を行った。その結果、BO触媒系では各種ホスホリル化試薬の利用が可能であり、中程度の収率で対応するホスホリル化体を与えることを見出した。また、酸化反応においては、ジプロモイソシアヌル酸を酸化剤として用いた際に良好な収率で反応が進行した。両反応系において、ビスホスホリル化体やジケトン体は観測されなかったことから、BO触媒による*cis*-1,2-ジオール活性化が駆動力となり、各種反応が進行していることが示唆された。

グリコシル化反応の検討においては、グリコシル化の典型例であるKoenigs-Knorr反応へのBO触媒の適用を試みた。本検討では、グリコシル化反応におけるBO触媒の有効性を示すことを優先事項とし、糖ドナーに保護体を用いる簡素化した反応系を設計した。BO触媒による糖アクセプター(無保護体もしくは部分保護体)の*cis*-1,2-ジオール認識・活性化が機能すれば、位置選択的にグリコシル化反応が進行すると予想した。Table 1に示すように、様々な糖ドナー・アクセプターの組合せにおいて、グリコシル化反応は位置選択的かつ良好な収率で進行した。BO触媒の非存在下では、グリコシル化体の生成は低収率にとどまったことから、想定した通り、BO触媒による糖アクセプター上の*cis*-1,2-ジオール活性化を介して反応が進行したものと考えられる。以上のように、BO触媒の*cis*-1,2-ジオール活性化を起点として、水酸基修飾の多様性を拡張することに成功した。

Table 1. BO触媒を利用したKoenigs-Knorrグリコシル化反応

Donor	Acceptor	Product	Product
			82%
			81%
			75%
			75%
			61%
			65%

\*Isolated yield

## (2)BO 触媒による抗生物質の直接的かつ位置選択的な化学修飾

これまでに確立した BO 触媒アシル化およびアルキル化反応を用いて、抗生物質ムピロシンおよびリンコマイシンの位置選択的な化学修飾を試みた。分子内に三つの水酸基が共存するムピロシンを基質とした場合、中程度の収率であるものの、保護基を必要とせずに *cis*-1,2-ジオール部位で選択的に反応が進行した。触媒の非存在下では、反応の選択性と転換効率が低かったことから、抗生物質を基質とした場合も BO 触媒が機能することが示された。一方、分子内に四つの水酸基と三級アミノ基が共存するリンコマイシンを基質とした場合、BO 触媒による *cis*-1,2-ジオール選択性は確認されなかった。そこで、液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて反応混合物の解析を行うと、リンコマイシン上の三級アミノ基による自己触媒的なアシル化剤の活性化を介して、非特異的な水酸基修飾反応が優先して進行することが明らかとなった。この結果から、複数の反応性官能基が共存するポリオール類を、BO 触媒の基質として許容するためには、BO 触媒の速度論的パラメータの改良が必要であることが明らかとなった。この結果は、新規 BO 触媒の開発における重要な分子設計指針になると予想される。

以上、本研究では、BO 触媒による水酸基修飾法の多様性拡大と、抗生物質(ムピロシン)の直接的かつ位置選択的な化学変換に取り組み、ポリオール類の化学変換における BO 触媒の有用性を示すことに成功した。また、本研究を通して、BO 触媒を機能改良するための重要な知見も得られた。これらの成果に基づけば、BO 触媒によるポリオール類の化学変換法は、位置選択性・直接性・構造多様性の点においてさらなる発展性が見込まれる。

## 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 Kusano Shuhei, Miyamoto Shoto, Matsuoka Aki, Yamada Yuji, Ishikawa Ryuta, Hayashida Osamu	4. 巻 2020
2. 論文標題 Benzoxaborole Catalyst for Site-Selective Modification of Polyols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1598 ~ 1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901749	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 Kusano Shuhei, Ichikura Yuma, Fujimoto Kazuhiro J., Konishi Sae, Yamada Yuji, Hayashida Osamu	4. 巻 49
2. 論文標題 Exciton-coupled circular dichroism-based glucose and galactose selective sensing in aqueous media with an anthracene-appended benzoxaborole dimer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200244	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 Kusano S., Konishi S., Yamada Y., Hayashida O.	4. 巻 16
2. 論文標題 Synthesis of water-soluble anthracene-appended benzoxaboroles and evaluation of their cis-1,2-diol recognition properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 4619 ~ 4622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ob00979a	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 Kusano Shuhei, Matsumoto Keisuke, Hayashida Osamu	4. 巻 17
2. 論文標題 Modular design for fluorophore homodimer probes using diethylentriamine as a common spacer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 3599 ~ 3603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9ob00406h	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 草野 修平, 萩原 伸也
2. 発表標題 Site-selective modification of polyol derivatives with organoboron catalyst
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----