

令和元年6月10日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K07851

研究課題名(和文) 保護基フリー合成を志向した炭素-炭素結合形成反応の開発

研究課題名(英文) Development of carbon-carbon bond forming reactions for protecting group free synthesis.

研究代表者

清水 洋平 (Shimizu, Yohei)

北海道大学・理学研究院・講師

研究者番号：60609816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：無保護糖を原料とした銅触媒立体選択的プロパルギル化反応の開発に成功した。プロトン性官能基が多数存在する条件にも関わらず、有機銅活性種のプロトン化を抑え、炭素-炭素結合形成反応を優先して進行させることができた点が特徴の一つである。また、銅触媒上の不斉配位子のキラリティーによって、生成物のジアステレオ選択性を制御できる。さらに、生成物を短工程で高次糖であるシアル酸誘導体へ変換する合成経路も確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖類は、類縁体も生物活性を示す魅力的な医薬リード化合物群である。しかし、その変換反応は、多数の水酸基の存在ゆえに、保護・脱保護に依存した経路をとることが一般的で、保護基の利用を最小限に抑えた反応の開発が望まれている。本研究では、保護基を使用することなく炭素鎖伸長反応およびその後の変換を行うことで、短工程でシアル酸誘導体の合成に成功している。シアル酸は、がんの転移やウイルスの感染、細胞間認識など様々な生物学的事象に関わる高次糖であり、その誘導体の簡便合成が可能になったことで、シアル酸誘導体の医薬への応用に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：We developed copper-catalyzed stereodivergent propargylation of unprotected aldoses. The C-C bond forming reaction proceeds preferentially over protonolysis of organocopper species even in the presence of multiple free hydroxy groups. Moreover, the diastereoselectivity of the product can be switched depending on the chirality of the copper catalyst. The product could be transformed to sialic acid derivatives in only three steps.

研究分野：有機合成化学

キーワード：糖 銅触媒 シアル酸 プロパルギル化 不斉触媒 ジアステレオ選択的

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

種々の求核付加反応の中でも、カルボニル化合物のアリル化やプロパルギル化反応は、様々な変換に利用可能な多重結合を有する3炭素ユニットを導入できる合成的に有用な炭素-炭素結合形成反応である。さらに、これらの反応はプロトン性官能基存在下においても良好に進行するケースが知られている。たとえば当量のインジウムを使用した Barbier 型の反応を用いると、無保護の糖を基質とした場合にも還元末端のアルデヒドに対するアリル化が進行する (Whitesides *et al.* *JOC* 1993, 58, 7937.)。しかしながら、こうした報告の多くは当量の金属を必要とする上に、立体選択性は基質に依存している。一方で、Krischeらはロジウムやイリジウムを用いたヒドロキシ基存在下における水素移動型アリル化反応を達成しており、用いる配位子によってエナンチオ選択性の制御も可能である (Krische *et al.* *JACS* 2008, 130, 14891.)。合成的にも有用な反応ではあるが、高価な金属を用いている点に難を残していた。

### 2. 研究の目的

申請者は、一価銅触媒を利用することでアレンとアルコールから系中で生成したアリル銅が、フリーのヒドロキシ基存在下にもプロトン化に優先して求核付加反応を進行させることを見出していた (*ACIE* 2013, 52, 7177.)。これは、ソフトな性質を有する一価銅触媒活性種とハードな性質を有するヒドロキシ基とが反応しにくいために、よりソフトな性質を有する炭素求電子剤と優先して反応したと考えている。さらに、適切な不斉配位子を選ぶことによって高いエナンチオ選択性で生成物を得ており、複雑な基質を用いた場合にも触媒制御を行えると期待した。そこで本研究では、一価銅触媒のソフトな性質を積極的に活用し、複数のプロトン性官能基存在下における炭素-炭素結合形成反応の開発とその利用を目的とした。特に、さらなる変換の足掛かりとなるアルキン部位を導入できるプロパルギル化反応の開発を目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 無保護糖を求電子剤としたプロパルギル化反応の開発

予備的検討により、無保護のデオキシリボースを求電子剤とした場合に銅触媒存在下においてプロパルギル化反応が進行することを見出していた (収率 40%)。この反応では、アレニルポロネートと銅アルコキシドとのトランスメタル化によって生成するアレニル銅が求核的活性種として働いていると考えられる。しかし、基質を6炭糖であるマンノースへと変更すると劇的に収率が低下した (収率 < 5%)。そこで、本反応を一般性高く利用可能とするため、マンノースを基質とした効率的なプロパルギル化反応の開発に注力し、フリーのヒドロキシ基存在下でも十分な求核力を有する触媒系を見出すこととした。

#### (2) シアル酸誘導体の保護基フリー合成

上記反応開発で得られたプロパルギル化体を、高次糖であるシアル酸誘導体へと変換を行った。プロパルギル化反応によって、シアル酸合成に必要な炭素ユニットの導入は完了しているため、アルキン部位を足掛かりとした酸化反応によって酸素官能基を導入し、シアル酸合成を行うこととした。この際、合成経路全体で保護基を用いない、保護基フリー合成を目指し検討を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 無保護糖を求電子剤としたプロパルギル化反応の開発

アレニルポロネートを求核剤前駆体として用い、種々の金属塩を触媒として検討した結果、一価銅を用いた際に、望みの反応が進行することを見出した (図1)。本反応成功のカギは2点あげられる。

第一に、ホウ素化合物の添加によるマンノース開環体(アルデヒド型)の存在比向上である。糖類は、ヘミアミナル型とアルデヒド型の平衡混合物で存在するが、通常では、この平衡は大きくヘミアミナル型に偏っているため、求電子剤として働くホルミル基の露出はごくわずかである。そこで、ヘミアミナル型からアルデヒド型への開環を促進すると同時に、後者を安定化して存在比率を向上させることを目的として、ホウ素化合物の添加を行った。すると、反応性は劇的に向上し、目的反応の進行が確認された。

第二に、鋭角が大きくかさ高い不斉配位子の選択である。これによって、触媒活性の高いモノマー状態の銅触媒の存在比率を向上させたため、反応性が向上したと考えられる。最終的に見出した最適配位子 Ph-SKP を用いると、高収率・高立体選択性で反応が進行し、配位子のキラリティーを変更するのみで、ジアステレオ選択性の反転が可能であった。糖類のように複雑な不斉環境を有する基質を用いても、触媒が高度に立体制御を行える点は、特筆に値する点である。

本反応は、様々な無保護糖に適用可能な基質一般性の高い反応であり、いずれの場合も触媒によるジアステレオ選択性の制御が顕著に表れた。また、炭糖に加えてラクトースのような2糖も効率よく変換することができ、13種類の無保護糖の変換を実施した。

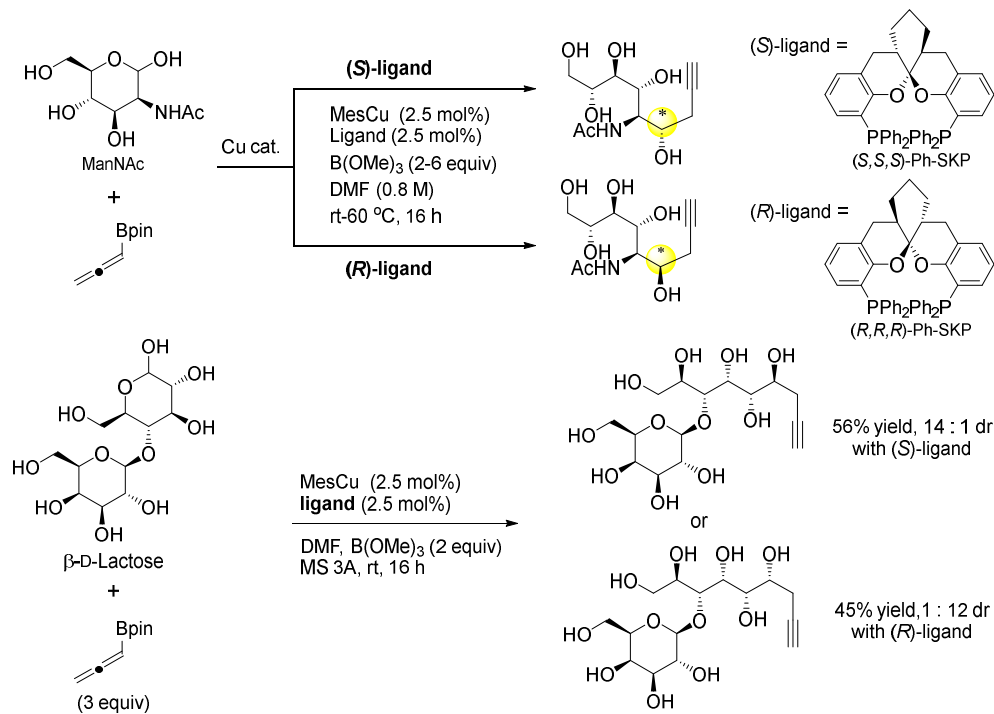
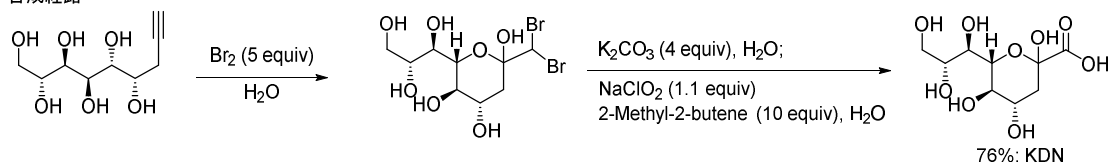


図1. 触媒コントロールによる無保護糖のジアステレオ選択的プロパルギル化反応

## (2) シアル酸誘導体の保護基フリー合成

得られたプロパルギル化体のシアル酸誘導体への変換を行った(図2)。アルキン部位をジカルボニル構造へと直接導くオゾン酸化や過マンガン酸カリウムを用いた酸化は、原料の有機溶媒への溶解性や、ジオール構造の開裂などの副反応が問題となって成功しなかった。一方で、水中で臭素を作用させると、ヒドロキシ基と水が関与する二度のプロモオキシ化反応が進行することで収率よくジプロモピランが得られることを見出した。この化合物を塩基性水溶液中で加水分解してアルデヒドとし、最後に Pinnick 参加条件にてカルボン酸へと酸化することでシアル酸誘導体の合成に成功した。天然、非天然を含めて5種類のシアル酸誘導体の合成に成功している。この合成経路は、上述のプロパルギル化反応を含めて、保護基を用いずに行うことができ、全4工程で多様なシアル酸誘導体を与える。

合成経路



合成したシアル酸誘導体

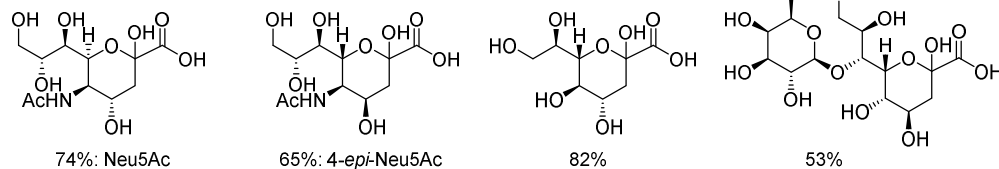


図2. シアル酸誘導体の保護基フリー合成

## (3) 1,4-エンイン化合物を求核剤前駆体としたプロトン移動型求核付加反応の開発

上記の反応開発では、アレニルボロネートを求核剤前駆体として用いる必要がある。求核剤前駆体としてアレニルボロネートなどの活性化された化合物を使うことなく求核付加反応を進行させることが出来れば、より環境調和性の高い反応系を構築することが出来ると考え、脱プロトン化を経由した触媒的求核付加反応の開発を目指した。初期検討として単純なケトンに対する付加反応を検討したところ、1,4-エンイン化合物を求核剤前駆体として用いた場合に銅触媒が特異的に有効であることが分かった(図3)。ソフトな一価銅触媒がアルキンおよびアルキンの電子と相互作用することで1,4-エンイン化合物を活性化し(A)、穏和な条件下に脱プロトン化が進行していると考えている(B)。反応は、6員環遷移状態を経由していると考えられ(C)。適切な不斉配位子を利用することで、反応は高い立体選択性で進行し、4置換炭素の構築に成功している。本反応では、エンイン化合物の末端選択的に反応が進行する点も特徴的であり、触媒が立体選択性のみならず位置選択性をも制御している。

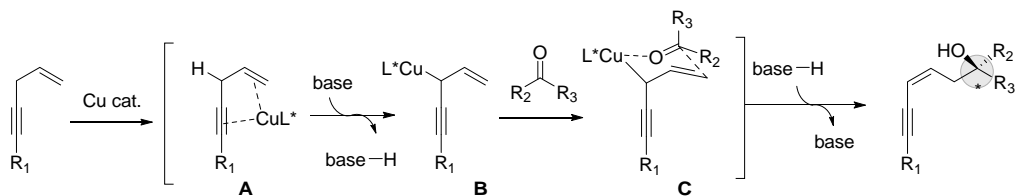


図3. 一価銅触媒によるエンイン化合物とケトンのカップリング反応

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 12 件)

Xiao-Feng Wei, Takayuki Wakaki, Taisuke Itoh, Hong-Liang Li, Takayoshi Yoshimura, Aya Miyazaki, Kounosuke Oisaki, Miho Hatanaka, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, Catalytic Regio- and Enantioselective Proton Migration from Skipped Enynes to Allenes, Chem, 査読有, Vol. 5, 2019, pp. 585-599

10.1016/j.chempr.2018.11.022

Taiki Fujita, Tomohiro Yamamoto, Yuya Morita, Hongyu Chen, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, Chemo- and Enantioselective Pd/B Hybrid Catalysis for the Construction of Acyclic Quaternary Carbons: Migratory Allylation of O-Allyl Esters to  $\gamma$ -C-Allyl Carboxylic Acids, Journal of the American Chemical Society, 査読有, Vol. 140, 2018, pp. 5899-5903

10.1021/jacs.8b02783

XiaoFeng Wei, XiaoWei Xie, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, Copper(I)-Catalyzed Enantioselective Addition of Enynes to Ketones, Journal of the American Chemical Society, 査読有, Vol. 139, 2017, pp. 4647-4650

10.1021/jacs.7b01254

XiaoFeng Wei, ShiLiang Shi, XiaoWei Xie, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, Copper(I)-Catalyzed Dehydrative C-Glycosidation of Unprotected Pyranoses with Ketones, ACS Catalysis, 査読有, Vol. 6, 2016, pp. 6718-6722

10.1021/acscatal.6b02106

Taisuke Itoh, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, Ligand-Enabled, Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Synthesis of Trialkylsubstituted Alkenylboronates from Unactivated Internal Alkynes, Journal of the American Chemical Society, 査読有, Vol. 138, 2016, pp. 7528-7531

10.1021/jacs.6b04646

Xiao-Feng Wei, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, An Expedient Synthesis of Sialic Acid Derivatives by Copper(I)-Catalyzed Stereodivergent Propargylation of Unprotected Aldoses, ACS Central Science, 査読有, Vol. 2, 2016, pp. 21-26

10.1021/acscentsci.5b00360

Yuya Morita, Tomohiro Yamamoto, Hideoki Nagai, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, Chemoselective Boron-Catalyzed Nucleophilic Activation of Carboxylic Acids for Mannich-Type Reactions, Journal of the American Chemical Society, 査読有, Vol. 137, 2015, pp. 7075-7078

10.1021/jacs.5b04175

### 〔学会発表〕(計 47 件)

清水洋平、触媒の特性を活かした化学選択的反応の開発、日本薬学会 第 139 年会 (千葉) 2019 年

Yohei Shimizu, Taiki Fujita, Tomohiro Yamamoto, Yuya Morita, Chen Hongyu, Motomu Kanai, Development of Formal Asymmetric Ireland-Claisen Rearrangements by B/Pd Hybrid Catalysis, The 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-13), 2018 年

真島壮平・石澤公平・魏 曉峰・清水洋平・金井求、銅触媒を用いた無保護糖の立体選択的プロパルギル化を経由する 3 位置換シアル酸誘導体の短工程合成、日本化学会 第 98 春季年会 (2018) 2018 年

清水洋平、一価銅触媒の特性を活かした化学選択的反応の開発、日本化学会 第 98 春季年会 (2018) 2018 年

清水洋平、魏曉峰、金井求、一価銅触媒による 1,4-エンイン化合物の脱プロトン化とその利用、第 64 回有機金属討論会、2017 年

清水洋平、ホウ素触媒によるカルボン酸の化学選択的求核的活性化法の開発、日本薬学会第 137 年会、2017 年

Yohei Shimizu, Taiki Fujita, Yuya Morita, Tomohiro Yamamoto, Hideoki Nagai, Motomu Kanai, Boron-catalyzed nucleophilic activation of carboxylic acids, National Organic

Symposium 2017、2017 年

清水洋平、触媒の特性を活かした化学選択的反応の開発、第 40 回 星薬科大学大学院研究科  
助手会・大学院自治会 合同公開セミナー、2016 年

Taisuke Ito, Takumi Matsueda, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, Copper-catalyzed  
regiodivergent oxyboration of unactivated olefins, 17th Tetrahedron Symposium, 2016  
年

Xiao-Feng Wei, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, An Expeditious Synthesis of Sialic Acid  
Derivatives by Copper(I)-Catalyzed Stereodivergent Propargylation of Unprotected  
Aldoses, Molecular Chirality Asia 2016、2016 年

Xiao-Feng Wei, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, Rapid Synthesis of Sialic Acid Derivatives  
via Ligand-Controlled, Stereodivergent Propargylation of Unprotected Aldoses, 第 57  
回 天然有機化合物討論会, 2015 年

清水洋平、保護基フリー合成を目指した化学選択的反応の開発、第 4 回有機分子触媒若手セ  
ミナー、2015 年

Xiao-Feng Wei, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, Rapid Synthesis of Sialic Acid Derivatives  
via Ligand-Controlled, Stereodivergent Propargylation of Unprotected Aldoses,  
Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 18), 2015 年

Xiao-Feng Wei, Yohei Shimizu, Motomu Kanai, Protecting Group-Free Catalytic Synthesis  
of Sialic Acids, The 3rd International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2015], 2015  
年

〔その他〕

ホームページ等

<https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~orgmet/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。