

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 31 年 4 月 17 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18850

研究課題名(和文)有機ホウ素触媒による官能基および位置選択的分子変換

研究課題名(英文) Selective Transformations Using Organoboron Catalysis

研究代表者

嶋田 修之 (Shimada, Naoyuki)

北里大学・薬学部・助教

研究者番号：00455601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：B-O-B骨格を有するジボロン酸無水物誘導体が、 $\beta$ -ヒドロキシカルボン酸の脱水縮合アミド化反応における高活性な触媒として機能することを明らかにした。本触媒反応の応用研究の一環として散腫薬トロピカミドの合成を行った。  
安定で取り扱い容易なイミダゾール含有芳香族ボロン酸誘導体が、無保護糖の位置選択的アシル化反応における高活性な触媒として機能することを明らかにした。本触媒反応の応用研究の一環としてアシルピサポロールフコピラノシド天然物の全合成を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で見出されたジボロン酸無水物触媒反応により、カルボン酸とアミンから効率的にアミドを合成することが可能となった。アミドは多くの医薬品構造中に含まれる化学結合様式であることから、本研究は創薬に寄与することが期待される。  
本研究で見出されたボロン酸触媒反応により、従来法と比較して糖質関連化合物の合成を簡略化することができた。これにより、多くの生命現象の解明に必要な不可欠な糖質関連化合物の量的供給に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The direct catalytic dehydrative amidation of  $\beta$ -hydroxycarboxylic acids with amines was developed. A biphenyl-based diboronic acid anhydride possessing a B-O-B skeleton was shown to be an exceptionally effective catalyst for the reaction, providing  $\beta$ -hydroxycarboxylic amides in high to excellent yields with low catalyst loading, in the absence of additives or dehydration protocols. The present protocol could be applied to the one-step drug synthesis. Site-selective acylation of unprotected carbohydrates by using stable, storable, and easily handled imidazole-containing organoboronic acid catalysts was also developed. This catalytic process with low catalyst loading enabled the introduction of a wide variety of acyl functional groups into the equatorial position of cis-vicinal diols in unprotected hexapyranosides with excellent site-selectivity. The present protocol could be applied to the synthesis of natural products by using as final-stage functionalization.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ホウ素 ボロン酸 アミド化 アシル化 官能基化 位置選択性 糖 有機触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ペプチド結合やアミド結合は、医薬品の化学構造に普遍的に含まれる重要な化学結合様式であることから、その効率的な合成手法の開発が強く望まれている。これまでに最も汎用されているアミド結合形成反応は縮合剤試薬を用いる手法であるが、本法は原理的に化学量論量の副生成物が副生する上に、しばしば低い変換効率やラセミ化、反応終了後の後処理や精製法の煩雑さが問題になるなど改善すべき課題が山積しているのが現状である。これに対して、最も理想的な方法論は、水のみを副生成物とする触媒によるカルボン酸とアミンの直接的な脱水縮合反応である。これまでに、芳香族ボロン酸誘導体がアミド化反応の触媒として機能することが報告されている。しかしながら、依然としてその触媒活性や基質の適用範囲には改善の余地を残している。また、いずれの反応系においても副生する水を除去するため、脱水剤の添加や共沸操作などの煩雑な操作が必須となっている。さらに、ペプチド結合の重要性にも関わらず、我々が研究を開始した時点では、触媒的アミド化反応を触媒的ペプチド合成反応へと展開し、成功を取めた報告例は皆無であった。

(2) 糖鎖合成の根幹をなすグリコシル化反応においては、 $\alpha/\beta$ 選択性と収率の向上に重点が置かれ、その構成要素となる糖供与体や糖受容体の調製に多工程を要することはやむを得ないものとされてきた。このことが、糖鎖合成における工程数の増加を招き、結果として総収率が低下する一因となっていた。こうしたなか効率的な糖鎖合成法の確立を目的として、無保護糖に複数存在する遊離ヒドロキシ基のうち、特定の位置のみを位置選択的に修飾もしくはグリコシル化する技術の開発が切望されている。これまでに国内外で、この線上の開発研究が勢力的に行われているものの、時として有毒なスズ化合物を用いる点や適用可能な基質が限定的である点、位置選択性の予測が困難な点や触媒活性の改善が必要な点など多くの課題が残されているのが現状であった。

2. 研究の目的

本研究課題では、以下の2つの目的で研究を実施する。

(1)  $\beta$ -ヒドロキシカルボン酸のアミド化反応における高活性な分子触媒を創出し、その基質適用範囲を明らかにするとともに、医薬品合成に応用することで本研究の意義を明確にする。

(2) 無保護糖の位置選択的アシル化反応における高活性な分子触媒を創出し、その基質適用範囲を明らかにするとともに、天然物合成に応用することで本研究の意義を明確にする。

3. 研究の方法

本研究課題では、以下の6つの方法で研究を実施する。

(1) 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸と *N*-メチルベンジルアミンとのアミド化反応を指標に用いて、高活性触媒の探索ならびに反応条件の最適化を行う。

(2) さまざまな  $\beta$ -ヒドロキシカルボン酸ならびにアミン基質を用いて反応を行うことにより、触媒的アミド化反応における基質適用範囲を明らかにする。

(3) 開発した触媒的アミド化反応の応用研究として、散瞳薬トロピカミドの合成を行う。

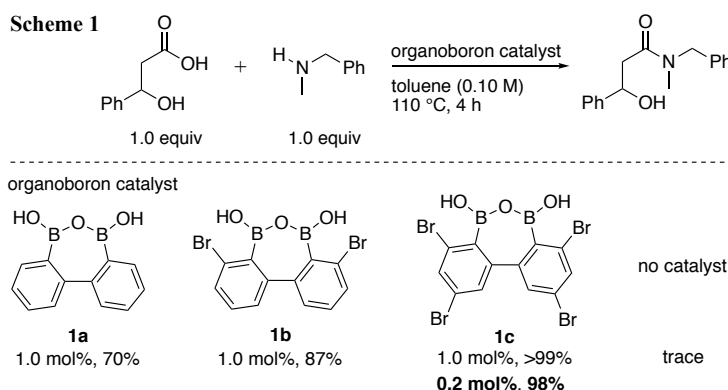
(4) メチル  $\alpha$ -L-フコピラノシドの位置選択的アシル化反応を指標に用いて、高活性触媒の探索ならびに反応条件の最適化を行う。

(5) さまざまな無保護糖基質およびアシル化剤を用いて反応を行うことにより、位置選択的アシル化反応における基質適用範囲を明らかにする。

(6) 開発した位置選択的アシル化反応の応用研究として、アシルビスボロールフコピラノシド天然物群の全合成を行う。

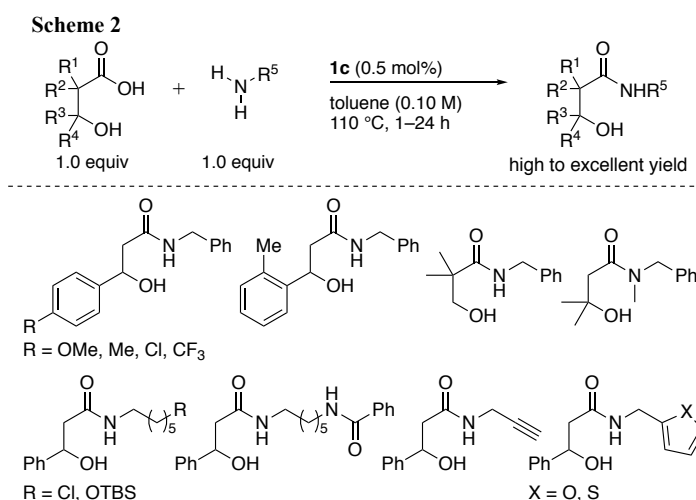
4. 研究成果

(1) はじめに、1.0 mol%のジボロン酸無水物 **1a** 存在下、3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸と等量の *N*-ベンジルメチルアミンとのアミド化反応を行った(Scheme 1)。その結果、トルエン加熱条件にて反応は円滑に進行し、所望とするアミドが70%の収率で得られた。触媒構造のチューニングを行った結果、ホ

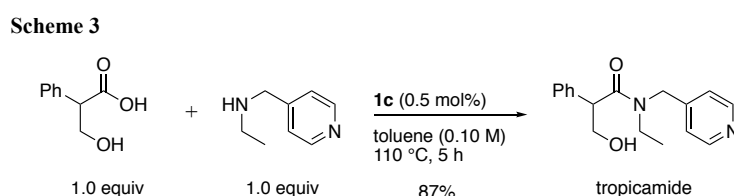


ウ素原子のオルト位に臭素原子を組み込んだ **1b** を用いた場合に、収率の向上が認められた。さらに、パラ位にも臭素原子を組み込んだ **1c** を用いた場合にさらなる触媒活性の向上が観測され、わずか **0.2 mol%** の触媒量においても **98%** の高収率でアミドを与えることを見出した。なお、無触媒条件では、痕跡量のアミドが生成するのみであった。

(2) 次に、基質の適用系拡張を目指し、検討を行った (Scheme 2)。その結果、 $\beta$  位ベンゼン環の電子的要因によらず、対応するアミドが高収率で得られた。また、嵩高い  $\alpha, \alpha$ -もしくは  $\beta, \beta$ -二置換のヒドロキシカルボン酸も適用可能であった。さらに、本触媒反応系はハロゲン化アルキルやシリルエーテル、アミドやアルキン、ヘテロ芳香族複素環を含むアミンも適用可能であり、高い官能基許容性を示すことが明らかとなった。



(3) 応用研究の一環として、散瞳薬として利用されるトロピカミドを **72%** の収率で合成することに成功した (Scheme 3)。ジボロン酸無水物 **1c** を触媒とする本アミド化反応は、従来のホウ素触媒アミド化反応と比較して、添加剤や脱水操作を必要としない長所を有する。



(4) はじめに、**5.0 mol%** の各種ルイス塩基性官能基を有するアールボロン酸存在下、基質としてメチル  $\alpha$ -L-フコピラノシドを用い、ジクロロメタン溶媒中ベンゾイル化反応の検討を行った (Table 1)。その結果、ボロン酸 **2a** もしくは **2b** 用いた場合には、いずれも **3a** が低収率で得られるのみであった (entries 1 and 2)。一方、ボロン酸 **2c** を用いた場合に飛躍的に収率は向上し、定量的に **3a** が得られた (entry 3)。さらに、1,4-ジオキササン溶媒中、低触媒量化を試みた (entries 4–6)。その結果、**2d** が最も高い触媒活性を示すことが明らかとなり、わずか **0.5 mol%** の **2d** 存在下、反応は4時間以内に反応は完結し、定量的に **3a** が得られた (entry 5)。なお、DMAP を用いた場合には、複雑な混合物を与える結果となり、触媒非存在下では反応はほとんど進行しなかった (entries 7 and 8)。以上の結果より、ボロン酸 **2d** が高活性なアシル化触媒として機能することが明らかとなった。

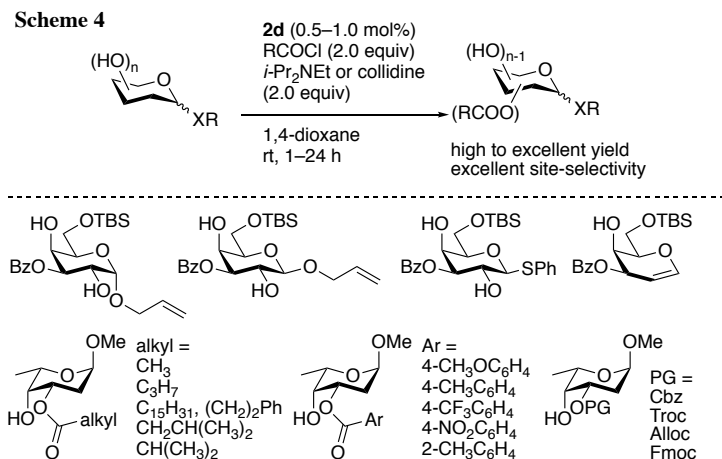
**Table 1**

entry	catalyst (mol %)	solvent	time (h)	yield (%) <sup>a</sup> 3a / 3b / 3c	total yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>2a</b> (5.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	14 / 3 / -	17
2	<b>2b</b> (5.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	5 / 1 / -	6
3	<b>2c</b> (5.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	>99 / - / -	>99
4	<b>2c</b> (0.5)	1,4-dioxane	17.5	99 / - / <1	99
5	<b>2d</b> (0.5)	1,4-dioxane	4	>99 / <1 / -	>99 [99] <sup>b</sup>
6	<b>2e</b> (0.5)	1,4-dioxane	24	99 / <1 / <1	99
7	DMAP (5.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	44 / 5 / 38	87
8	-	1,4-dioxane	7	1 / 1 / -	2

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H-NMR yield. <sup>b</sup> Isolated yield.

(5) 次に、基質の適用系拡張を目指し、検討を行った (Scheme 4)。触媒量のボロン酸 **2d** (**0.5–1.0 mol%**) 存在下、ガラクトース誘導体のベンゾイル化反応を行ったところ、アノマー位の立体化学によらず、高収率で対応する3位ベンゾイル化体が得られた。またルイス塩基性を示すチオガラクトピラノシドの他、ガラクターール誘導体も無保護糖基質として適用可能であった。続いて、アシル化剤の適用範囲について検討を行った結果、塩基としてコリジンをを用いることにより広範な脂肪族カルボン酸由来の酸塩化物がアシル化剤として適用可能であることが明らかと

なった。本触媒反応は、さまざまなベンズイルクロリド誘導体が適用可能であり、ベンゼン環上に電子供与基もしくは電子求引基を組んだいずれの場合にも、高収率かつ高位置選択性で対応する3位アシル化体が得られた。さらに、本触媒反応はカルボナート系保護基の導入にも応用可能であった。以上のように、我々は、無保護糖の *cis*-vicinal ジオールのエカトリアル位へ高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。



(6) 応用研究の一環としてアシルフラボノイドフコピラノシド天然物の全合成を行った。イミダゾール含有ボロン酸触媒存在下、D-フコースから6工程をかけて調製したフラボノイドフコピラノシドを用いて鍵反応である位置選択的アシル化反応を行った。その結果、所望とする3位アシル化体が高収率かつ高位置選択性で得られることが明らかとなった。さらにアシル化剤を変更することにより、共通のアシル化反応前駆体からわずか一工程で類縁天然物ならびに非天然型誘導体が合成可能であった。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計4件)

- ① Naoyuki Shimada, Sari Urata, Kenji Fukuhara, Takao Tsuneda, Kazuishi Makino 2,6-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic Esters as Protective Groups for Diols: A Protection/Deprotection Protocol for Use under Mild Conditions *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6064–6068. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02427 (査読有)
- ② Hideaki Fujii, Naoyuki Shimada, Masaki Ohtawa, Fumika Karaki, Masayoshi Koshizuka, Kohei Hayashida, Mitsuhiro Kamimura, Kazuishi Makino, Tohru Nagamitsu, Hiroshi Nagase Deprotection of Silyl Ethers by Using SO<sub>3</sub>H Silica Gel: Application to Sugar, Nucleoside, and Alkaloid Derivatives *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5425–5429. DOI: 10.1016/j.tet.2017.07.047 (査読有)
- ③ Thanh C. Ho, Naoyuki Shimada, Marcus A. Tius, Spyros P. Nikas, Wen Zhang, Alexandros Makriyannis C1'-Azacycloalkyl Hexahydrocannabinols *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7839–7849. DOI: 10.1021/acs.joc.7b00988 (査読有)
- ④ Kenji Fukuhara, Naoyuki Shimada, Takashi Nishino, Eisuke Kaji, Kazuishi Makino Regioselective, Tin-Free Sulfation of Unprotected Hexopyranosides by Using Phenylboronic Acid *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 902–905. DOI: 10.1002/ejoc.201501568 (査読有)

[学会発表] (計26件)

- ① 腰塚 正佳, 嶋田 修之, 牧野 一石, 基質支配に基づくβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸の二核ホウ素触媒アミド化反応 日本薬学会第139年会 (2019年)
- ② 浦田 沙梨, 嶋田 修之, 牧野 一石, ジオールの保護試薬 *o*-FXylBA の開発を基盤とした硫酸化糖脂質の全合成研究 日本薬学会第139年会 (2019年)
- ③ 平田 舞, 腰塚 正佳, 嶋田 修之, 牧野 一石, 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 日本薬学会第139年会 (2019年)
- ④ 若槻 誠, 嶋田 修之, 牧野 一石, 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 日本薬学会第139年会 (2019年)
- ⑤ 大瀬 尚希, 腰塚 正佳, 嶋田 修之, 牧野 一石, 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 日本薬学会第139年会 (2019年)
- ⑥ 杉本 智哉, 嶋田 修之, 牧野 一石, 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 日本薬学会第139年会 (2019年)
- ⑦ Naoyuki Shimada, Yuki Nakamura, Kazuishi Makino, Boronic Acid Catalyzed Site-selective Acylations of Carbohydrates 16<sup>th</sup> Belgian Organic Synthesis Symposium (2018年)
- ⑧ 嶋田 修之, 腰塚 正佳, 牧野 一石, ジボロン酸無水物を用いたβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸を基質とする触媒的ペプチド合成 第44回反応と合成の進歩シンポジウム (2018年)
- ⑨ 嶋田 修之, 平田 舞, 腰塚 正佳, 大瀬 尚希, 牧野 一石, 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 日本プロセス化学会2018サマーシンポジウム (2018年)
- ⑩ 大瀬 尚希, 腰塚 正佳, 嶋田 修之, 牧野 一石, 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 第62回日本薬学会関東支部大会 (2018年)

- ⑪ 腰塚 正佳, 嶋田 修之, 牧野 一石、ジボロン酸無水物を用いた $\beta$ -ヒドロキシアミノ酸を基質とする触媒的ペプチド合成 第48回複素環化学討論会 (2016年)
- ⑫ 腰塚 正佳, 平田 舞, 大瀬 尚希, 嶋田 修之, 牧野 一石、ジボロン酸無水物を用いた脱水操作を必要としない触媒的アミド化反応 日本薬学会第138年会 (2018年)
- ⑬ 中村 優生, 若槻 誠, 嶋田 修之, 牧野 一石、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反応 日本薬学会第138年会 (2018年)
- ⑭ 嶋田 修之, 若槻 誠, 牧野 一石、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 第43回反応と合成の進歩シンポジウム(2017年)
- ⑮ 腰塚 正佳, 平田 舞, 嶋田 修之, 牧野 一石、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 第43回反応と合成の進歩シンポジウム (2017年)
- ⑯ 若槻 誠, 中村 優生, 落合 貴之, 嶋田 修之, 牧野 一石、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 第59回天然有機化合物討論会 (2017年)
- ⑰ 平田 舞, 腰塚 正佳, 嶋田 修之, 牧野 一石、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 第61回日本薬学会関東支部大会 (2017年)
- ⑱ 若槻 誠, 嶋田 修之, 牧野 一石、ボロン酸/パラジウム協働触媒系を用いる無保護糖の位置および立体選択的グリコシル化反応 第61回日本薬学会関東支部大会 (2017年)
- ⑲ 中村 優生, 若槻 誠, 落合 貴之, 嶋田 修之, 牧野 一石、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 第34回有機合成セミナー (2017年)
- ⑳ 腰塚 正佳, 平田 舞, 海藤 遼人, 嶋田 修之, 牧野 一石、ジボロン酸無水物を触媒としたヒドロキシカルボン酸選択的アミド化反応 日本薬学会第137年会 (2017年)
- ㉑ 中村 優生, 落合 貴之, 嶋田 修之, 牧野 一石、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 日本薬学会第137年会 (2017年)
- ㉒ 浦田 沙梨, 長谷川 博, 福原 賢司, 嶋田 修之, 牧野 一石、ボロン酸エステルを用いる中性条件で着脱可能なジオールの保護基の開発 日本薬学会第137年会 (2017年)
- ㉓ 嶋田 修之, 中村 優生, 落合 貴之, 牧野 一石、ボロン酸触媒を用いたポリオール類の位置選択的アシル化反応 第42回反応と合成の進歩シンポジウム (2016年)
- ㉔ 中村 優生, 落合 貴之, 森 理恵, 嶋田 修之, 牧野 一石、ボロン酸触媒を用いたポリオール類の位置選択的アシル化反応 第46回複素環化学討論会 (2016年)
- ㉕ 浦田 沙梨, 福原 賢司, 嶋田 修之, 牧野 一石、環状ボロン酸エステルを用いる中性条件で着脱可能なジオールの保護基の開発 第46回複素環化学討論会 (2016年)
- ㉖ 中村 優生, 落合 貴之, 嶋田 修之, 牧野 一石、ボロン酸触媒を用いたポリオールの位置選択的アシル化反応 第60回日本薬学会関東支部大会 (2016年)

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/medicinal/Welcome.html>

※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。