

令和元年6月7日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18852

研究課題名(和文) 無保護のグリカルから直接発生させた二価パラジウム種によるC-グリコシドの合成

研究課題名(英文) Development of C-glycosylation reaction of unprotected glycal with palladium (0) catalyst

研究代表者

日下部 太一 (KUSAKABE, Taichi)

東邦大学・薬学部・講師

研究者番号：00600032

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：0価パラジウム触媒とアリールアルコール構造を部分構造として有する無保護のグリカルから直接生じる  $\eta^2$ -アリールパラジウム(二価パラジウム)種をアルキン類の環化反応に適応することで、アリールC-グリコシドを合成することを計画した。無保護の基質では目的の反応が進行しなかったため、適宜、保護基や脱離基を付けた基質を用いた。その結果、低収率ではあるが目的のアリールC-グリコシドが得られることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の0価パラジウム触媒を用いたアリールC-グリコシド合成では、官能基化されたグリカルとハロゲン化アリールをそれぞれ合成後、カップリングする反応に限られていた。もし、グリカル誘導体から発生させた  $\eta^2$ -アリールパラジウム種をアルキン類の環化反応に用いることができれば、複素環の構築と同時にC-グリコシド化を達成できるため、効率的なC-グリコシド合成法になる。また、アリールC-グリコシドの中には2型糖尿病治療薬であるダバグリフロジン(フォシーガ)に代表されるように興味深い生物活性を持つものが多いため、本研究で得られたアリールC-グリコシドは医薬品のリード化合物としても期待される。

研究成果の概要(英文)：We studied the synthesis of aryl C-glycosides by using alkynes and  $\eta^2$ -allylpalladium species derived from unprotected glycal. The desired reaction did not proceed with the unprotected substrate. By using a substrate having a protecting group and a leaving group, the desired aryl C-glycoside was obtained in 6% yield. Next, we investigated Pd(II) catalyzed asymmetric intermolecular methoxycarbonylation of mono substituted allenes. The corresponding methyl 2-methoxymethylacrylates were obtained in good yield with good regioselectivity and moderate to good enantioselectivity.

研究分野：有機化学

キーワード：C-グリコシド パラジウム アルキン

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖類は我々が生きていくために必要なエネルギー源であると同時に、しばしば生理活性物質に含まれる重要な構造単位である。その生物学的有用性から、特にアノマー位で C-O 結合を形成する *o*-グリコシル化反応はこれまで活発に研究されてきた。また、アノマー位の C-O や C-N 結合を C-C 結合に置き換えた *C*-グリコシドや *C*-ヌクレオシドは、加水分解や酵素による分解に対する高い安定性から薬物動態学的半減期や作用持続時間の延長が期待できるため、近年創薬化学におけるターゲットの一つとなっている。その中でも、アリール *C*-グリコシド結合を持つ化合物は興味深い生物活性を持つものが知られている (図 1)。例えば、放線菌の一種から単離されたギルボカルシン V やラビドマイシンは抗腫瘍活性や抗菌活性を有する天然物である。また、近年上市された経口糖尿病薬であるダパグリフロジンやカナグリフロジンはアリール *C*-グリコシド結合を持つ医薬品である。よって、アリール *C*-グリコシドの簡便な新規合成法の開発は創薬化学への展開が期待できる。従来知られているアリール *C*-グリコシドの合成方法 (式 1) としては、3 位が活性化されたグリカルにルイス酸を作用させアノマー位に求核剤を導入する Ferrier タイプの反応、また Pd<sup>0</sup> 触媒を用いた反応では、アノマー位がホウ素やスズ、シラノールで官能基化されたグリカルとハロゲン化アリールとのカップリング反応、3 位が保護されたグリカルとハロゲン化アリールとの Heck 反応が知られている。しかし、いずれも官能基化されたグリカルと芳香族化合物をそれぞれ合成した後、カップリングする反応に限られていた。

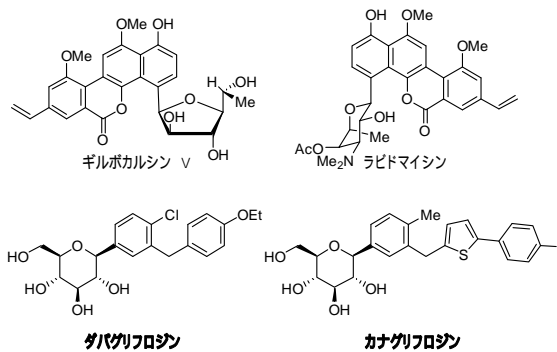
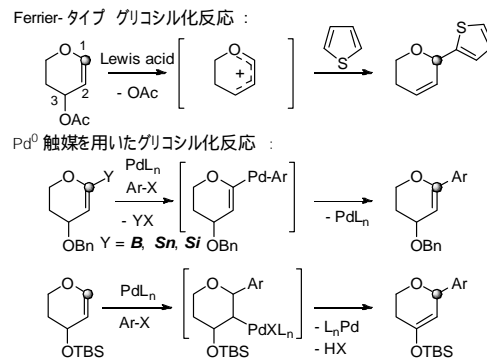
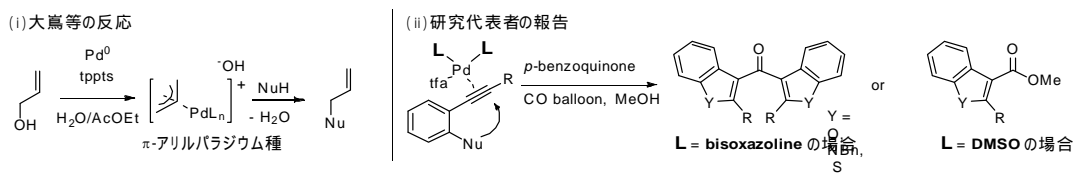


図 1 生物活性を持つアリール *C*-グリコシド



式 1 従来のアリール *C*-グリコシド合成法

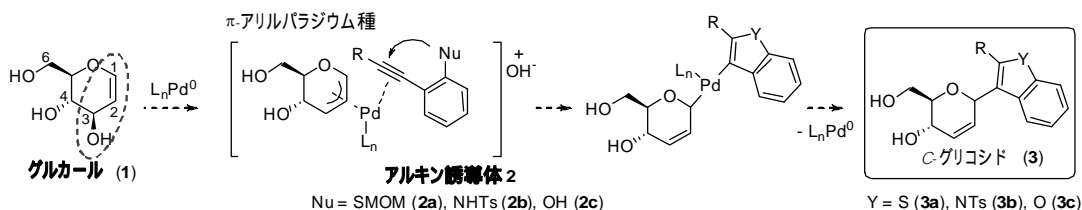
ところで、*trans*-Trost 反応は Pd<sup>0</sup> とアリール誘導体から  $\pi$ -アリルパラジウム種を経ることで様々な求核剤を導入できるため、これまで多くの天然物や有用な化合物の合成に用いられてきた。2004 年、大島等は水/酢酸エチルの二相系条件下、水溶性ホスフィン配位子である Triphenylphosphine-3,3',3''-trisulfonic acid trisodium salt (tppts) を用いることで、添加物を加えることなくアリルアルコールを直接活性化し、室温で *trans*-Trost 反応が進行することを報告している (式 2 - (i))。一方、Pd 触媒を用いたアルキン誘導体の環化反応は、複素環合成の強力な方法であるため近年活発に研究されており、研究代表者も Pd<sup>II</sup> 触媒下、アルキン誘導体の環化反応を足がかりとした連続反応により様々な複素環合成を行ってきた (式 2 - (ii))。



式 2 大島等の *trans*-Trost 反応 (i) および研究代表者のこれまでの報告 (ii)

2. 研究の目的

そこで研究代表者は、アリルアルコール構造を部分構造として持つ無保護のグリカルと Pd<sup>0</sup> から直接  $\pi$ -アリルパラジウム種を発生させ、生じた  $\pi$ -アリルパラジウム (= Pd<sup>II</sup>) 種をアルキンの活性化に用いることができるならば、複素環を構築すると同時に *C*-グリコシドを得る新しい合成法を開発できると考えた (式 3)。すなわち、本研究は Pd<sup>0</sup> 触媒下、無保護のグリカルの直接活性化を経るアリール *C*-グリコシド合成法の開発を目的とした。



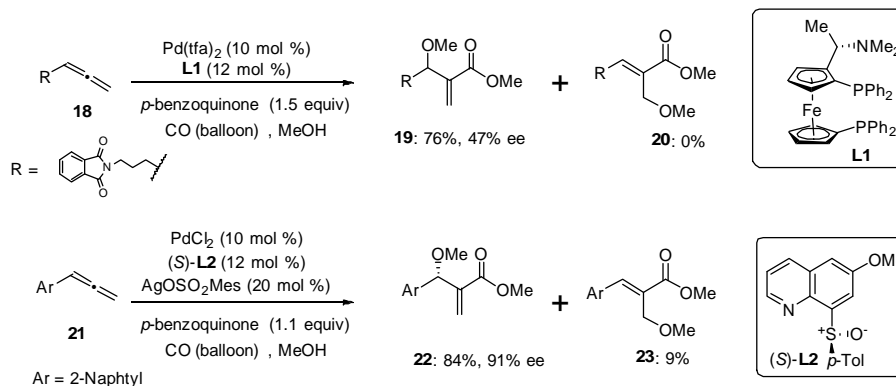
式 3 Pd<sup>0</sup> 触媒下、無保護のグリカルの直接活性化を経る *C*-グリコシド合成: 目的の反応



を行った(図3)。文献の条件をもとにアノマー位に *t*-ブチルカーボネートを有する基質 **15** を用いたところ、ピラノン誘導体は消費されるものの、アルキン誘導体とは反応せずピラノン誘導体自身で反応した *O*-グリコシド **17** が生成した(Entries 1-4)。アノマー位の置換基を安息香酸エステル(15')に変更したところ、自己反応は抑制できたが期待した *C*-グリコシドは得られなかった。現在のところ、0 価 Pd 触媒下グルカール誘導体およびピラノン誘導体から生成する  $\pi$ -アリルパラジウム(二価パラジウム)種をアルキンの活性化に用いてアリール *C*-グリコシドを効率的に合成する段階には至っていないが、本研究期間で利用できる可能性を見出せた。

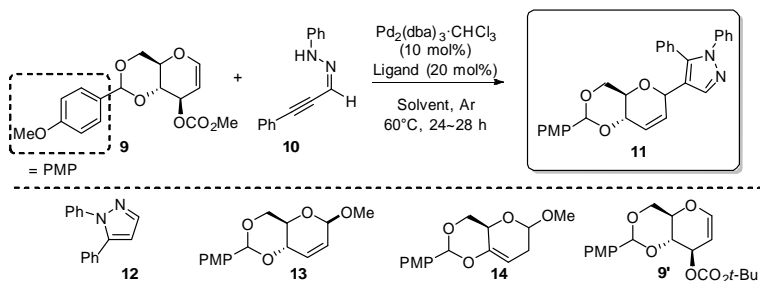
### (3) アレンのメトキシカルボニル化反応

上記の研究計画と並行して、二価パラジウム種を不飽和結合の活性化に用いるという考えに基づき、アレンに対して二価パラジウム触媒を用いるカルボニル化反応を検討した(式7)。すなわち、直鎖状のアルキル基を有する一置換アレン **18** を原料とし、メタノール中、触媒量の二価パラジウム錯体およびパラベンゾキノン存在下、一酸化炭素雰囲気下で反応を検討した。これまで、一置換アルキルアレンの分子間メトキシカルボニル化反応では位置選択性が無いことが知られていたが、<sup>2</sup> 配位子を工夫することで位置選択性が制御できることを見出した。さらに光学活性な配位子を用いることで中程度の選択性ではあるが、初の不斉触媒化を達成した。また、アリール基を有する一置換アレンではベンゼン環上の置換基効果を受けるものの、位置およびエナンチオ選択的に反応が進行するものが確認できた。今後はエナンチオ選択性を向上させた後、生物活性を有する天然物合成への応用を検討する予定である。



式7 アレンの不斉メトキシカルボニル化反応

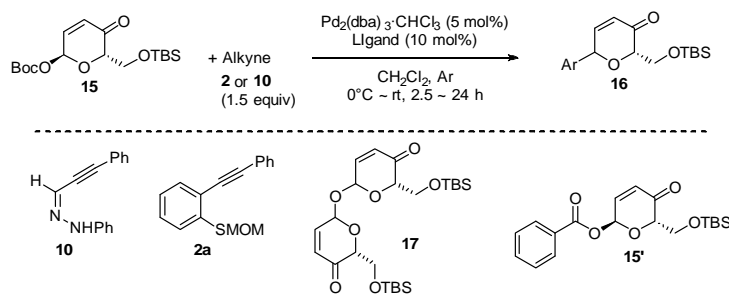
図2 グルカール誘導体の *C*-グリコシド化反応の検討



Entry	Ligand	Solvent	Yield (%)	Recover (%)
1	DiPPF	Toluene	<b>12</b> : 43, <b>13</b> : 60	<b>9</b> : 28
2	Xantphos	Toluene	<b>12</b> : 31, <b>13</b> : 18	<b>9</b> : 55
3	<i>t</i> BuXPhos	Toluene	<b>12</b> : 43, <b>13</b> : 26	<b>9</b> : 28, <b>2</b> : 30
4	TFP	Toluene	<b>12</b> : 51	<b>9</b> : quant.
5	DiPPF	DMF	<b>12</b> : 44, <b>13</b> : 21	<b>10</b> : 10
6	DiPPF	DMSO	mult spots	
7	DiPPF	CH <sub>3</sub> CN	<b>11</b> : 6, <b>12</b> : 29, <b>13</b> : 15	<b>9</b> : 28, <b>10</b> : 11
8 <sup>1</sup>	DiPPF	CH <sub>3</sub> CN	<b>12</b> : 51	<b>9</b> : 63

1)9'を使用

図3 ピラノン誘導体の *C*-グリコシド化反応の検討



Entry	Alkyne	Ligand	Yield (%)	Recovery of <b>1</b> or <b>2</b> (%)
1	<b>10</b>	PPh <sub>3</sub>	<b>17</b> : 45	<b>10</b> : 82
2	<b>2a</b>	PPh <sub>3</sub>	<b>17</b> : 36	<b>2a</b> : 89
3	<b>2a</b>	Xantphos	NR	
4	<b>2a</b>	Ruphos	<b>17</b> : 57	<b>2a</b> : quant

〔引用文献〕

H. Kinoshita, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4085.

H. Alper, F. W. Hartstock, B. Despeyroux, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 905.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

日下部 太一, 劉 東威, 土田 かおり, 岡崎 駿, 橋本 侃, 高橋 圭介, 加藤 恵介: アレンのパラジウム触媒的不斉メトキシ - カルボニル化反応の開発. 日本薬学会第 139 年会, 千葉, 2019/03

劉 東威, 日下部 太一, 岡崎 駿, 橋本 侃, 高橋 圭介, 加藤 恵介: 新規パラジウム触媒を用いたアレンの不斉メトキシ - カルボニル化反応. 第 62 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2018/09

日下部 太一, 岡崎 駿, 橋本 侃, 高橋 圭介, 加藤 恵介: パラジウム触媒によるアレンの分子間不斉メトキシ - カルボニル化反応. 日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018/03

〔その他〕

東邦大学 教育・研究業績データベース

<http://gyoseki.toho-u.ac.jp/thuhp/KgApp?kozac=24001100&year=2013&kozafst=1>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

該当者なし

(2)研究協力者

該当者なし

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。