様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ６ 月　 ７ 日現在

機関番号：１４３０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2018
課題番号：１７Ｋ１５４２３

研究課題名（和文）ハロゲン結合および光励起を利用した革新的グリコシル化反応の開発と応用

研究課題名（英文）An innovative glycosylation using halogen bonding and photo-irradiation

研究代表者
小林　祐輔（Kobayashi, Yusuke）

京都大学・薬学研究科・助教

研究者番号：９０５０９２７５

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

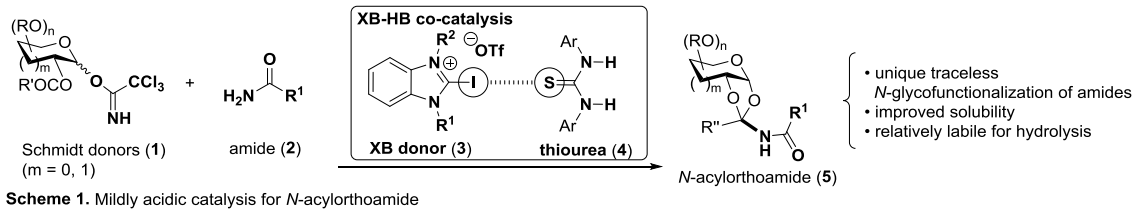
研究成果の概要（和文）：糖鎖付加は化合物の構造や安定性、さらには生物活性に大きな影響を及ぼすことが知られている。そのため、これまでに医薬品を含め様々な化合物への糖鎖導入法の開発が報告されている。しかし、水酸基に対する糖鎖付加に比べ、アミドへの直截的な糖鎖付加は報告例が少ない。その一因として、アミドの求核性が乏しいことが挙げられる。今回、ハロゲン結合供与体をチオ尿素触媒を共触媒として用いる反応系により比較的反応性の低いアミドを糖鎖修飾することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
開発したアミド修飾反応は様々な基質に適用可能であり、例えばジペプチドやトリペプチド由来のアスパラギン側鎖を中程度から良好な収率で糖鎖修飾体へと変換することができる。同様に、上市されている抗がん剤テモゾロミドを反応に付したところ、対応する修飾体が59%収率で得られ、テモゾロミドと比べて大幅に溶解性が向上するだけでなく、加水分解によりテモゾロミドに変換されることが確認できた。アミド以外に修飾部位を持たない医薬品類のプロドラッグ化において、本法は強力なツールになると期待される。

研究成果の概要（英文）：N-Glycosides are found in various pharmaceuticals, biologically active compounds, and natural products. However, synthetic methodologies for N-glycosylamides are not as well developed as those for nucleosides or O-glycosides. We achieved a direct N-glycofunctionalization of amides using Schreiner thiourea-XB donor co-catalysis.

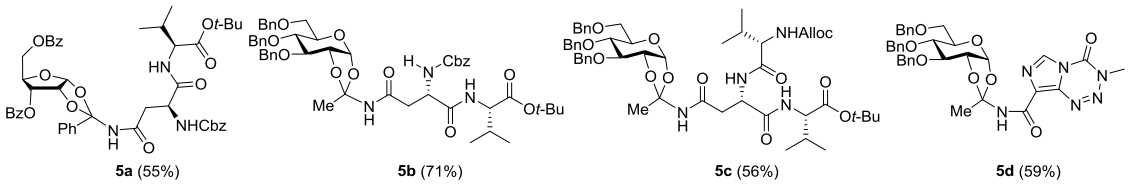
研究分野：有機化学

キーワード：有機触媒　ハロゲン結合



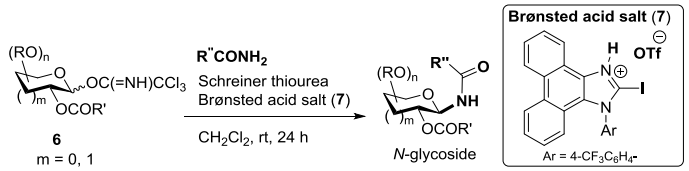
Scheme 1. Mildly acidic catalysis for *N*-acylorthoamide

pH5–6

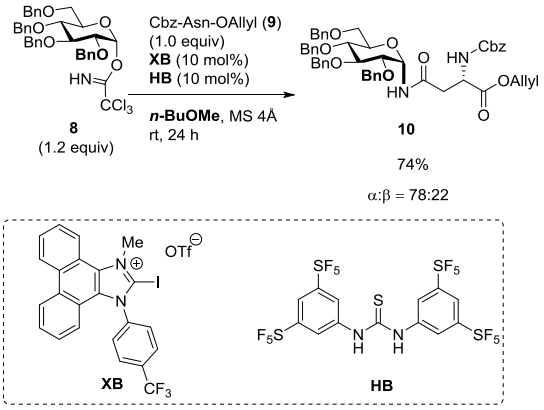


5a (55%) **5b** (71%) **5c** (56%) **5d** (59%)

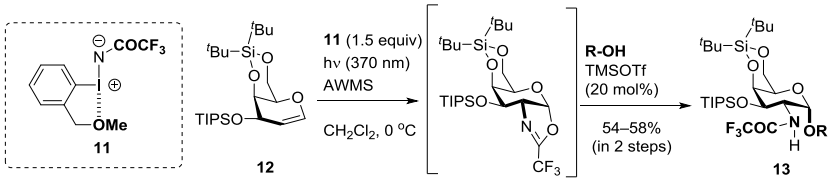
Figure 1. Representative scope



Scheme 2. Synthesis of β-*N*-glycoside



Scheme 3. Synthesis of β-*N*-glycoside



Scheme 4. Photo-induced aminoglycosylation using a newly designed *N*-acyliminoiodinane **11**

q Organocatalytic Direct α-Selective *N*-Glycosylation of Amide with Glycosyl Trichloroacetimidate, Shanji Li, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 768–770. DOI: 10.1248/cpb.c18-00255.

r Photo-induced aziridination of alkenes with N-sulfonyliminoiodinanes, Sota Masakado, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **2018**, *66* (6), 688-690. DOI: org/10.1248/cpb.c18-00198

s Direct *N*-Glycofunctionalization of Amides with Glycosyl Trichloroacetimidate by thiourea/Halogen Bond Donor Co-Catalysis, Yusuke Kobayashi, Yuya Nakatsuji, Shanji Li, Seiji Tsuzuki, Yoshiji Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3646–3650. DOI: 10.1002/anie.201712726

t Photoactivated *N*-Acyliminoiodinanes Applied to Amination: an *ortho*-Methoxymethyl Group Stabilizes Reactive Precursors, Yusuke Kobayashi, Sota Masakado, Yoshiji Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 693–697. DOI:10.1002/anie.201710277.

u Electrophilic Activation of Iodonium Ylides by Halogen-Bond-Donor Catalysis for Cross-Enolate Coupling, Masato Saito, Yusuke Kobayashi, Seiji Tsuzuki, Yoshiji Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7653–7657. DOI:10.1002/anie.201703641

30 º 8 v 25 ¥& Invited lecture>

| Ø &x3\ ○ ‰ F bas_ Q
KS0do 6Û 138 º (%45 w) B 30 º 3 v 25-28 ¥ .

} g.(%Ç Ø &x3\4(' 1‰ F
b KS0dt( )gBo 6 112 Gw Ô
&B 29 º 12 v 8-9 ¥

~ Ø &x3\g.(%p3· 7 24(' 1‰ F d'
KS0d0yo 6 Gw0y Ô & T# Ê
&E nO 4 B 29 º 11 v 30-12 v 1 ¥

• Ø &x3\p3· 7 24(' 1‰ F %V P b6ä
43 Go b4L) 1) 4)v B 29 º 11 v 6-7 ¥

€ Ø &x3\G6Û ‰ F b6 X 67 G Û
3 -4) (4&)v) B 29 º 10 v 14 ¥

• Ø &x3\¤ 2p3· 7‰ F Z È
N-(P b6 20 G Ô (-% %4-%w) B 28 º 9 v 8 ¥

, g.(%Ç Ø &x3\‰ F 6&8 q
KS4 (ò — 15 Ga e
:w Ô (Â) B 29 º 5 v 26-27 ¥ .

ƒ Ø &x3\p3· 7 2‰ F b(P b
6 35 G n %4 w
Y B 29 º 10 v 25-10 v 27 ¥

„ Yusuke Kobayashi, Sota Masakado, Yoshiji Takemoto, Design, Synthesis, and Application of Novel N-acyliminoiodinane, HALCHEM VIII (Meitetsu Inuyama Hotel & Inuyama International Sightseeing center, Inuyama, Aichi, Japan), Sept 12-15, 2017.

1 Masato Saito, Yusuke Kobayashi, Seiji Tsuzuki, and Yoshiji Takemoto, Electrophilic Activation of Iodonium Ylides by Halogen-Bond-Donor Catalysis for Cross Enolate Coupling, The 26th ISHC Congress (University of Regensburg, Regensburg, Germany), Sept 3-8, 2017.

2 Yusuke Kobayashi, Yuya Nakatsuji, Shanji Li, Yoshiji Takemoto, Direct and divergent N-glycofunctionalization of amides utilizing halogenated azolium salts, The 26th ISHC Congress (University of Regensburg, Regensburg, Germany), Sept 3-8, 2017

3 &x3\ G6 b6 X 20 G Ô
Ô (-% %4-%w) B 28 º 9 v 8 ¥

24 Ø &x3\G6Û ‰ F b6 X
2017 0 v 0 0w B 29 º 8 v 3-4 ¥

25 Ø &x3\p3· 7 2‰ F b P0 KS %$
V P b 2017 0 v
0 0w B 29 º 8 v 3-4 ¥

26 Yusuke Kobayashi, Electrophilic activation of iodonium ylides by halogen-bond-donor catalysis for cross-enolate coupling, HALCHEM VIII (Meitetsu Inuyama Hotel & Inuyama International Sightseeing center, Inuyama, Aichi, Japan), Sept 12-15th, 2017 (Invited Lecture).

&\0£ 1 ǒ
q %V P M(b6 , &x3\ , p37' , ‰
– , &I7 8 .% lbS> , **2018**, *69*, 585–588.

○ 1

2017-106570

29

30 JST JST 2018 5 22

r , 3\ , , **2017**, *72*, 64–65 .

s 3\

2017 6 20

http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp

(1)

(2)

q

Saito Masato

r p37

Nakatsuji Yuya

s G6

Masakado Sota

t

Kimura Tomohiro