

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15553

研究課題名(和文)キラル有機ホウ素触媒を用いた無保護糖活性化を基盤とする直截的分子変換法の開発

研究課題名(英文)Development of straightforward molecular transformation method of unprotected carbohydrates using chiral organoboron catalyst

研究代表者

鎌野 哲 (Kuwano, Satoru)

東京工業大学・理学院・助教

研究者番号：50733531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：糖類の合成には多段階を要する保護/脱保護法が歴史的に汎用されてきたが、近年、保護/脱保護法に頼らない一段階での無保護糖の位置選択的官能基化法の開発が求められている。本研究では、独自に開発したキラル有機ホウ素触媒を用い、ガラクトース、ガラクトサミン、アラビノース、ラムノース、マンノース等の様々な無保護糖の単工程での位置選択的な官能基化を達成した。更に、本手法を活用し、位置選択的スルホニル化を介した無保護糖の速度論的分割を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、低毒性触媒を用いて制御する、幅広い無保護糖に適用可能な一段階官能基導入法の新たな例である。本手法を用いることで、糖関連化合物の迅速合成が可能となり、生命科学分野における生命現象探求や医薬品開発などの更なる加速が期待される。一方で、有機分子触媒の分野において、キラルベンズアザボロール触媒の開発と応用は未成熟な研究分野である。新規キラル分子性触媒の開発という基礎研究の側面からも学術的価値がある。

研究成果の概要(英文)：Although multi-step protection/deprotection methods have been used for the synthesis of sugars, in recent years, development of new one-step regioselective functionalization methods for unprotected sugars is required. In this study, we achieved regioselective functionalization of various unprotected sugars such as galactose, galactosamine, arabinose, rhamnose, and mannose in a single step using originally developed chiral organoboron catalysts. Furthermore, utilizing this method, we achieved kinetic resolution of unprotected sugars via regioselective sulfonation.

研究分野：有機反応化学

キーワード：有機ホウ素触媒 ベンズアザボロール 無保護糖 直截的分子変換 スルホニル化 アシル化 速度論的分割 保護基

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、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

糖類は感染過程や癌転移などの細胞間相互作用や、細胞分化などの生命維持に関わる重要な物質である。そのため、これらの現象の探求や医薬品開発には糖関連物質の精密合成が必須である。一般的に、糖関連物質の合成は対応するペプチド合成に比べて格段に困難である。なぜなら、糖類は性質が類似する複数の水酸基を持つため、それらを精密に区別した結合形成が必要となるからである。そこで、糖類の合成には歴史的に多段階を要する保護/脱保護法が汎用されてきたが、近年、保護/脱保護法に頼らない一段階での無保護糖の位置選択的官能基化の試みが始まっている。この新たな研究分野を切り拓いた先駆的な例として、Kawabata らによるキラル求核触媒を用いる手法 (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890.) と、Onomura らによる有機スズ触媒を用いる手法 (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 5075.) が報告されている。今後の研究課題として、前者ではグルコース誘導体に次ぐ糖類一般性の更なる拡大が、後者では有機スズ化合物の環境への負荷の低減が挙げられる。現在、低毒性触媒を用いて制御した「幅広い無保護糖」に適用できる「一段階官能基導入法」の開発例は少ない。一方で、申請者は独自に開発した有機ホウ素触媒であるキラルベンズアザボロールが、塩基性条件下で *cis*-1,2-ジオール類を直接的にキラルアニオン性求核種へと活性化することを見出している。

### 2. 研究の目的

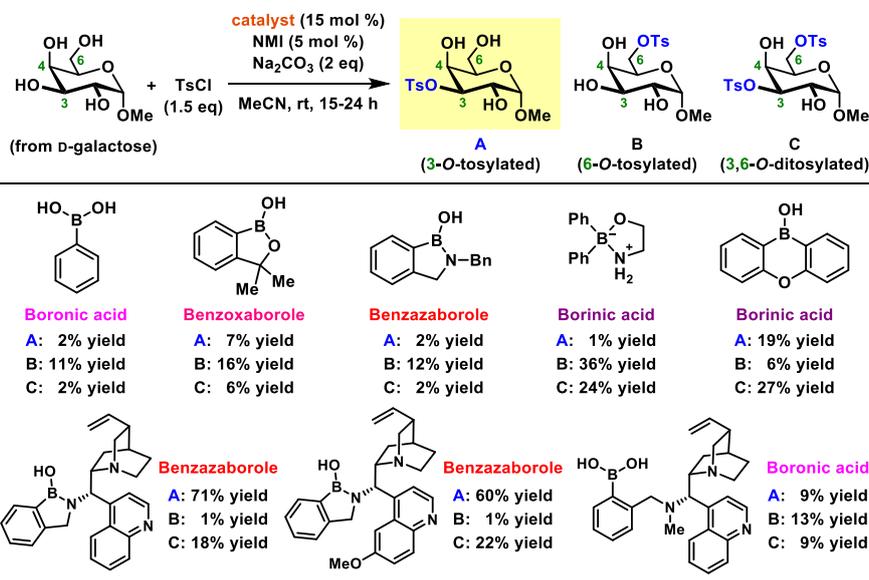
前述の研究開始当初の背景に基づき、本研究では有機ホウ素触媒を用いる「様々な無保護糖」に対する「多様な官能基」の一段階導入法の開発を目的とする。キラルな分子である糖類を求核種へと活性化する低毒性触媒として、独自に開発するキラルな有機ホウ素触媒を適用する。有機ホウ素触媒と糖類より発生する求核性ボレートアニオン中間体の構造と反応性を精密に制御し、「幅広い糖類」への「多様な官能基導入」に取り組む。

### 3. 研究の方法

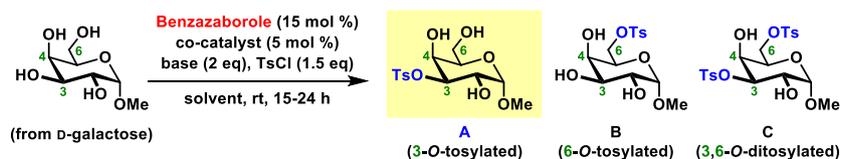
予備検討として、有機ホウ素触媒を用いたガラクトース誘導体の位置選択的スルホン化反応を行ったところ、先行研究において Taylor らにより見出されたボリン酸触媒 (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3724.) が無触媒時と同様に 6 位スルホン化体を与えるのに対し、独自に開発したキラルベンズアザボロール触媒は 3 位スルホン化体を位置選択的に与えることを見出している。そこで初めに、本スルホン化反応をモデルとし無保護糖に対する多様な官能基一段階導入を実現するための基盤を構築する。本反応系は、ホウ素触媒がガラクトース誘導体を求核性ボレートアニオンへ、*N*-メチルイミダゾールが塩化スルホン化を求電子性アゾリウム塩へと活性化する共触媒系であるため、反応性と位置選択性の制御に重要となる求核共触媒についてスクリーニングを行う。また、必要に応じてホウ素触媒側の立体及び電子的な調整を行う。その他、スルホン化剤や溶媒などを最適化し、多様な官能基一段階導入法の土台を形成する。

### 4. 研究成果

有機ホウ素触媒を用いたガラクトース誘導体の位置選択的トシル化反応について、各種ホウ素触媒の検討を行なった。ボリン酸、ボリン酸、ベンズオキサボロール、アキラルなベンズアザボロールが主に 6 位スルホン化体を与えるのに対し、キラルなベンズアザボロールが 3 位スルホン化体を良好な収率で与えることを見出した。

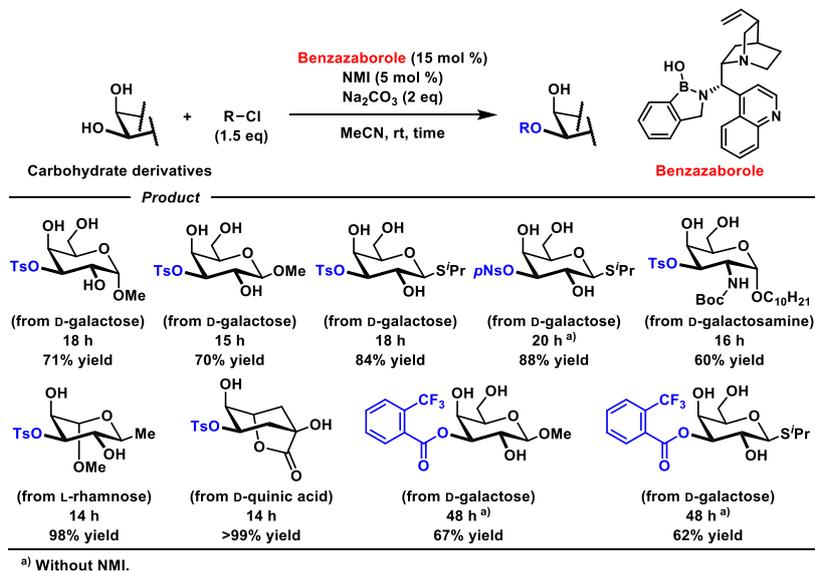


塩基、溶媒、求核触媒について精査したところ、塩基として炭酸ナトリウム、溶媒としてアセトニトリル、求核触媒として *N*-メチルイミダゾールを用いるのが最適であった。

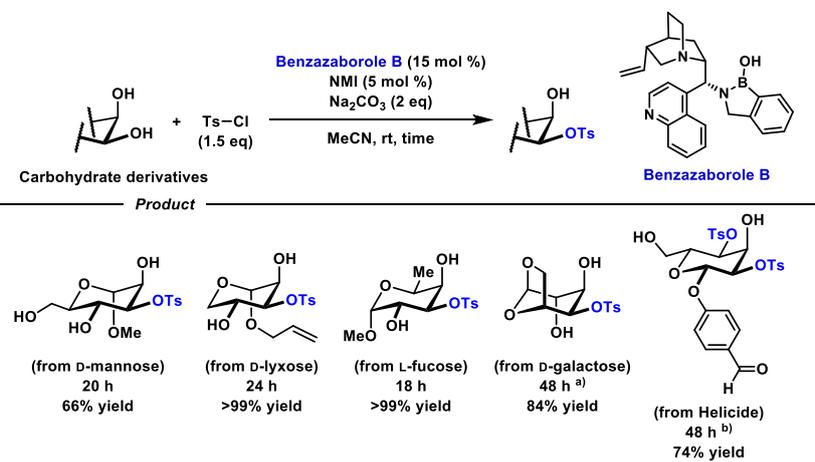


entry	base	solvent	co-catalyst	A (%)	B (%)	C (%)
1	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	NMI	23	1	4
2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	NMI	71	1	18
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	NMI	52	<1	17
4	NaHCO <sub>3</sub>	MeCN	NMI	34	3	7
5	Et <sub>3</sub> N	MeCN	NMI	11	23	14
6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	NMI	23	<1	2
7	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NMI	29	<1	21
8	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	DMAP	46	<1	15
9	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	DMAPO	38	<1	23

最適条件下、無保護糖の位置選択的な官能基化について基質一般性の検討を行った。ガラストース誘導体に加え、ガラクトサミン誘導体やラムノース誘導体のトシル化も高収率で進行した。また、トシル化に加え、ノシル化やアシル化も本反応に適用可能であった。

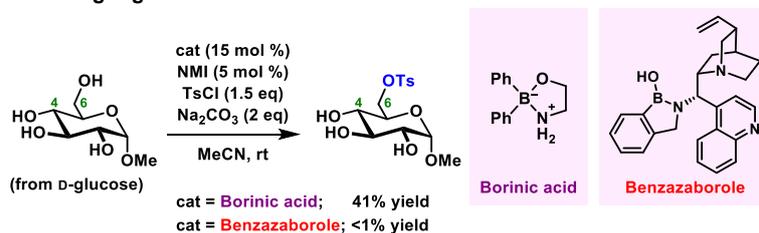


マンノース誘導体の *cis*-1,2-ジオール部位の立体化学は、ガラクトース誘導体の *cis*-1,2-ジオール部位とエナンチオメリックな関係にある。ベンズアザボロールの擬エナンチオマー存在下で反応を行ったところ、位置選択的スルホニル化体が良好な収率で得られた。リキソース誘導体やフコース誘導体を用いると、それぞれ定量的に目的物が得られた。

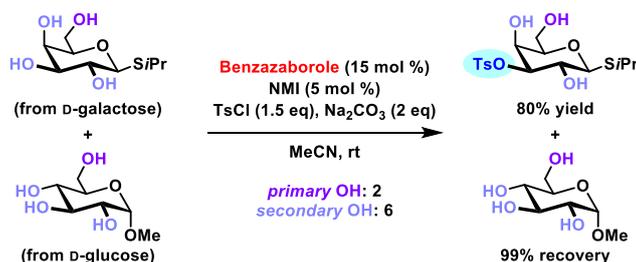


続いて、*cis*-1,2-ジオール部位を持たないグルコース誘導体について検討を行った。先行研究において、ボリン酸触媒は、4位と6位の1,3-ジオール部位を介して反応を促進することが知られている。ベンズアザボロール触媒を作用させたところ、反応が全く進行しなかったため、糖類の速度論的分割について検討を行うこととした。ガラクトース誘導体とグルコース誘導体の混合物に対し、ベンズアザボロールを作用させたところ、ガラクトース誘導体のみが選択的にトシル化され、グルコース誘導体が定量的に回収された。

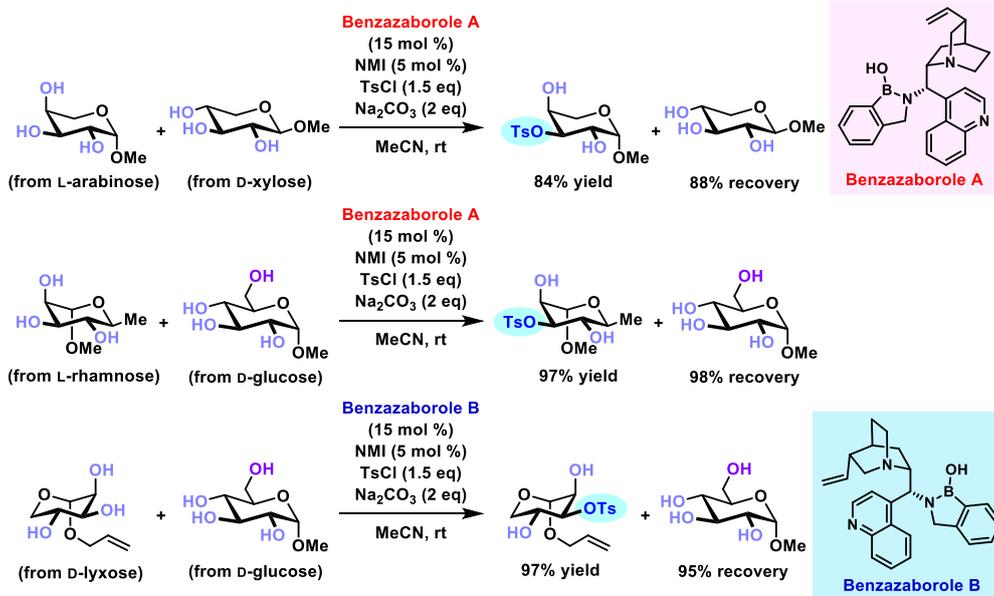
#### Reaction using D-glucose derivative



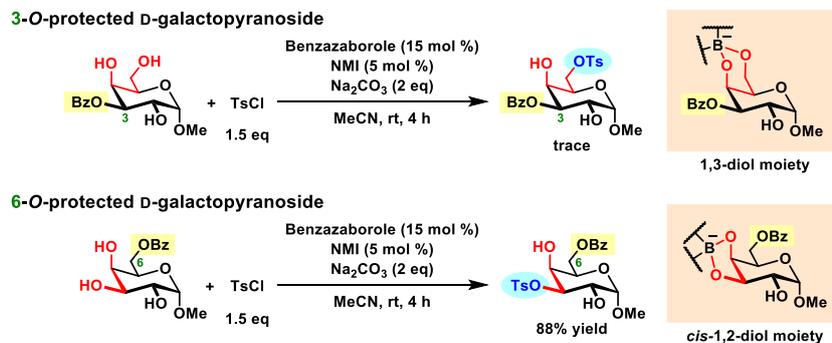
#### Attempt to kinetic resolution of carbohydrate derivatives



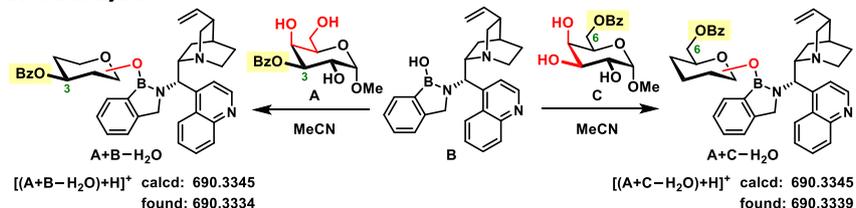
糖類の速度論的分割について、一般性の検討を行った。アラビノース誘導体とオール *trans* のキシロース誘導体の混合物に対してベンズアザボロールを作用させると、アラビノース誘導体が糖選択的にトシル化され、キシロース誘導体が回収された。また、ラムノース誘導体とグルコース誘導体の混合物に対してベンズアザボロールを作用させると、アラムノース誘導体が糖選択的にトシル化され、グルコース誘導体が回収された。リキソース誘導体とグルコース誘導体の混合物を用いた際には、ベンズアザボロール B を作用させることで、リキソース誘導体が糖選択的にトシル化された。なお、ベンズアザボロール B を用いた際にも、大部分のグルコース誘導体は未反応のまま回収され、速度論的分割を達成した。



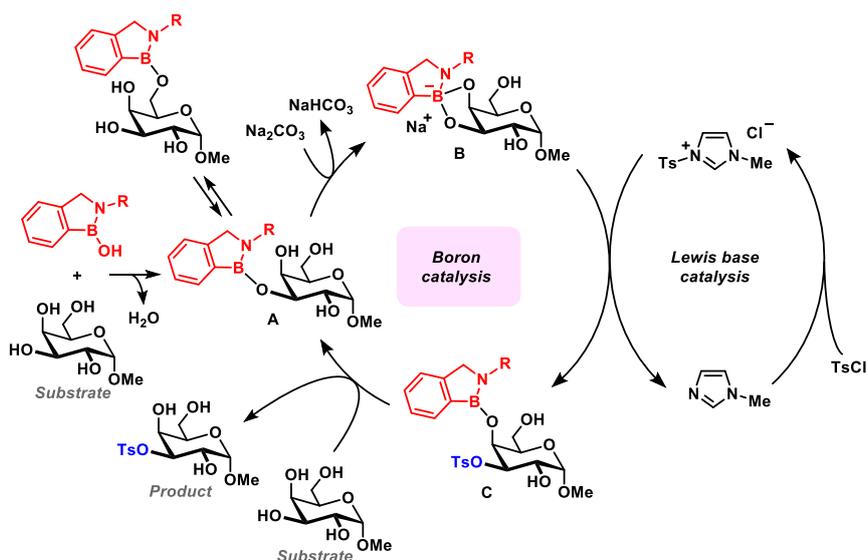
反応機構に迫るため、保護糖を用いた反応と、質量分析を行った。3位の水酸基を保護した糖を用いて反応を行ったところ、目的物は痕跡量しか得られなかった。一方で、6位の水酸基を保護した糖を用いると、目的物が88%収率で得られた。これらの結果より、*cis*-1,2-ジオール部位で結合した中間体からの反応は、1,3-ジオール部位で結合した中間体からの反応に比べて、かなり速いことを確認した。次に、ベンズアザボロールと保護糖をアセトニトリル中で混合し、質量分析を行った。いずれの保護糖を用いた場合も、脱水縮合体の分子量が観測された。これらの結果から、ベンズアザボロールは様々な水酸基を介して縮合体を形成していることが示唆された。



#### ESI-MS analysis



上記の結果をもとに、想定される反応機構を考察した。はじめに、基質である糖類とベンズアザボロール触媒が脱水縮合し、縮合体 A を生じる。続いて、塩基性条件下、水酸基の脱プロトン化が進行し、ボレートアニオン B を生じる。ボレートアニオンからトシルイミダゾリウムへの求核攻撃が進行して C となり、次の基質とのアルコール交換反応が進行して目的物が遊離するとともに、縮合体 A が再生すると考えられる。



#### 発表論文

1. S. Kuwano,\* Y. Hosaka, T. Arai\*  
 Chiral Benzazaborole-Catalyzed Regioselective Sulfonation of Unprotected Carbohydrate Derivatives  
*Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12920-12923.
2. R. Masuda, S. Kuwano, K. Goto\*  
 Late-Stage Functionalization of the Periphery of Oligophenylene Dendrimers with Various Arene Units via Fourfold C-H Borylation  
*manuscript, submitted.*

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 S. Kuwano, Y. Hosaka, T. Arai	4. 巻 25
2. 論文標題 Chiral Benzazaborole-Catalyzed Regioselective Sulfonylation of Unprotected Carbohydrate Derivatives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 12920-12923
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.201903443	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鎌野 哲, 保坂 悠成, 荒井 孝義
2. 発表標題 キラルベンズアザボロール触媒を用いる糖類の位置選択的スルホニル化反応
3. 学会等名 Molecular Chirality 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoru Kuwano, Yusei Hosaka, Takayoshi Arai
2. 発表標題 Chiral Benzazaborole-Catalyzed Enantioselective and Regioselective Sulfonylations of Cyclohexanepolyols
3. 学会等名 13th International CeBiTec Symposium (国際学会)
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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------