

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790014

研究課題名(和文) 光延反応を利用する糖類の触媒的位置選択的官能基化

研究課題名(英文) Catalytic and Regioselective Functionalization of Carbohydrates via Mitsunobu Reaction

研究代表者

村松 渉 (MURAMATSU, Wataru)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・助教

研究者番号：60578714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：有機スズ触媒を用いて、光延反応を経る無保護糖の位置選択的官能基化を試みたが、当初予定していた計画通りに目的を達することはできず、アミノ糖やチオ糖を単工程で合成することはできなかった。そこで、一旦、糖の特定の水酸基をスルホニル化した後、求核置換反応により2工程でそれら糖を合成することとした。反応条件の最適化を進めた結果、有機スズ触媒を用いる無保護糖の位置選択的スルホニル化法を開発することに成功し、最終的に16種の単糖に対し、15種のスルホニル基を導入する事に成功した。加えて、当該反応条件は二糖に対しても適用できた。一方で、続く求核置換反応がスムーズに進行しなかった。

研究成果の概要(英文)：The catalytic regioselective Mitsunobu reaction of nonprotected carbohydrates using organotin dichloride has been examined. Unfortunately, this attempt has not been achieved so far.

The catalytic regioselective monosulfonylation of nonprotected carbohydrates using organotin dichloride under mild conditions has been developed. The regioselectivity of the sulfonylation is attributed to the intrinsic character of the carbohydrates derived from the relative stereochemistry between their hydroxy groups.

A catalytic process for the chemo- and regioselective functionalization of nonprotected carbohydrates has been developed. This novel process allows selective thiocarbonylation, acylation, and sulfonylation of a particular hydroxy group in a particular carbohydrate in the simultaneous presence of structurally similar carbohydrates such as anomers. In addition, the chemoselectivity can be switched by regulating only the length of the alkyl chain in the organotin catalyst.

研究分野：有機合成化学

キーワード：糖官能基化

1. 研究開始当初の背景

位置選択的に官能基化された糖類は、多糖類の合成や配糖体天然物の全合成、コンビナトリアルライブラリー構築に必須の中間体で、通常数工程の保護-脱保護操作を経て合成される(図1, 経路a)。一方で、これら操作は合成を行う上で本来不必要な操作である。そこで、糖類が有する複数の水酸基の中、特定の水酸基のみを直接且つ位置選択的に官能基化することができれば、合成過程で生じる様々なコストの削減(時間、試薬、エネルギーなど)につながるばかりでなく、安全性や環境への負荷に対する問題も解決できるものと期待される。

糖類の位置選択的官能基化に関する研究は、長らく酵素を用いた反応として発展してきた。一方で、酵素反応には基質特異性や反応制御の困難さ(例えば、糖類の位置選択的アシル化反応においてジアシル化を起こさずにモノアシル化にとどめる制御; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3977)といった課題が残されていた。その後、ボロン酸エステルやスズ化合物を用いた糖類の位置選択的官能基化(アシル化、ベンジル化、グリコシル化など)が展開されてきたが、化学量論量以上のそれら試薬を必須とし、さらに本来最も反応性の高い水酸基である糖類の6位一級水酸基を保護しておく必要性を要した。近年の活発な非酵素触媒の開発により、我々を含むいくつかの研究グループによって漸くそれら課題に対する解決策が示され始めたが、現状ではいずれも一工程での触媒的且つ位置選択的な保護基導入(アシル化、ベンジル化)に留まっており(図1, 経路b)、当該研究分野は世界的視野から見ても極めて未発達であった。

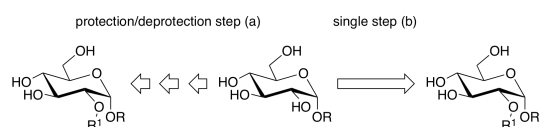


図1

2. 研究の目的

アミノ糖やチオ糖に代表される官能基化された糖類の多くは、アミロイド形成、神経突起の伸長、腫瘍の成長や転移をはじめとする広範囲な生物学的過程において重要な役割を果たしていることが現在までに知られている。そのため、合成および天然を含めそれら糖類のいくつかはすでに医薬品として広く医療現場で使用されている。一方で、これら生体分子異常の多くの点で詳細な機構は未だ解明されておらず、現在でも活発に研究が進められている。そのため、これら研究をさらに推進し、解明するためにも選択的に官能基化された糖類およびその誘導体ライブラリーを効率的に、高純度に、大量合成す

ることは非常に重要であると考えられる。しかし、糖類が有する複数の水酸基の中、特定の水酸基のみを精密認識して位置選択的に官能基化することは非常に困難であり、現状では数工程の保護-脱保護操作を経てこれら糖類は合成されている。当該研究では、高位置選択的に官能基化された様々な糖誘導体(アミノ糖やチオ糖など)の単工程簡便合成を目的として、光延反応を利用した無保護糖類の触媒的位置選択的官能基導入法の開発に挑戦した。

3. 研究の方法

(1) α -D-グルコシド、 β -D-ガラクトシドなどのグリコシドを基質とし、有機スズ触媒および銅触媒を用いて位置選択的光延反応によるアミノ糖単工程合成を試みた(図2)。特に有機スズ触媒は、糖類の有する複数の水酸基の中、シス-1,2-ジオール(またはシス-1,2-アルコキシ)部位を特異的に認識し、配位する性質を有する。そのため、これら水酸基の酸性度が上昇し、弱塩基による脱プロトン化が容易に進行する。その際、シス-1,2-ジオール部位の中、アキシアル水酸基は1,3-ジアキシアル反応を受けるため、脱プロトン化はエクアトリアル水酸基で位置選択的に進行する。例えば、methyl α -D-glucopyranosideを基質とする際はその2位水酸基が、methyl β -D-galactopyranosideを基質とする際はその3位水酸基が選択的脱プロトン化を受ける。それ故、それら特定のの水酸基で位置選択的に官能基化が進行する。当該研究では、はじめにDEADおよび PPh_3 の存在下で触媒の検討を行い、その後、溶媒、塩基などの詳細な反応条件最適化を行った。

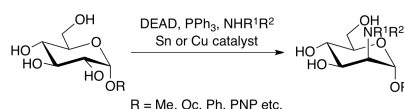


図2

(2) 上述(1)と同様の手法によるチオ糖単工程合成を試みた(図3)。

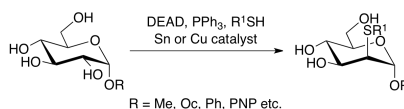


図3

(3) α -D-グルコシド、 β -D-ガラクトシドなどのグリコシドを基質とし、有機スズ触媒を用いて位置選択的スルホニル化反応を経るアミノ糖およびチオ糖短工程合成を試みた。すなわち、有機スズ触媒を用いて糖類の特定のの水酸基をスルホニル化した後、アミノ化合物やチオールを求核剤とする S_N2 反応を行った(図4)。

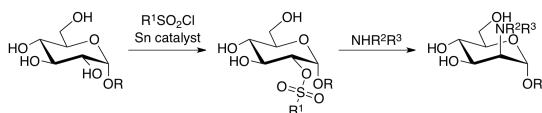


図4

(4) Lamberらの手法(*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13930)を利用して、有機スズ触媒を用いる糖類の位置選択的ハロゲン化法を検討した後、クロスカップリング反応を行ってアミノ糖およびチオ糖を合成することを計画した(図5)。

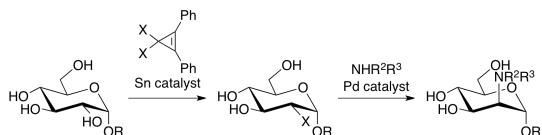


図5

4. 研究成果

(1) はじめに、有機スズ触媒および銅触媒を用いる位置選択的光延反応(DEAD, PPh₃)は、期待に反しいずれの糖類を基質とした際にも全く進行しなかった。そこで、市販の光延試薬および新光延試薬、さらに、ホスフィン化合物や塩基を様々な組み合わせで使用し、反応条件を検討したが、全く目的とする位置選択的反応は進行せず、時々、目的としない糖類の6位1級水酸基が官能基された化合物が得られるのみであった。当該研究計画で生じた問題点は糖類と光延試薬または新光延試薬が位置選択的に反応しなかった点であると推察される。

(2) 次に、位置選択的スルホニル化を経るアミノ糖およびチオ糖の二段階合成を計画し、その第一段階である糖類の位置選択的スルホニル化法の開発を行った。その結果、5 mol%のBu₂SnCl₂存在下、塩基であるPEMPおよびアリールスルホニルクロリドを作用させると、高収率かつ高位置選択性でスルホニル化が進行し、最終的に16種の単糖に対し、15種のスルホニル基を導入する事に成功した(図6)。また、当該反応条件は二糖に対しても適用できた。次に、アジド化合物を用いてS_N2反応を試みたが、全く反応は進行せず、様々な反応条件を試したが良好な結果は得られなかった。当該研究計画で生じた問題点はRichardson-Hough則の影響によるものと推察される。

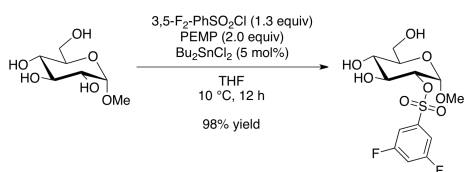


図6

(3) 位置選択的ハロゲン化を行った後、パ

ラジウム触媒などの遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応を経てアミノ糖およびチオ糖の二段階で合成することを計画した。有機スズ触媒を用いる糖類の位置選択的ハロゲン化を検討したところ、目的としない糖類の6位1級水酸基がハロゲン化した化合物や、目的のハロゲン化が進行すると同時に隣接する水酸基がS_N2反応して生じたエポキシ体が得られた。

(4) 触媒的位置選択的スルホニル化の実験結果を詳細に解析する過程で、「短鎖アルキル基を有する触媒は立体障害の小さい1級水酸基を選択的に、長鎖アルキル基を有する触媒はキレート配位がより困難な2級水酸基を選択的に活性化するというこれまでの常識とは異なる触媒が糖アノマー位の立体化学および特定の水酸基を認識して官能基化しているという概念を導き出し、この概念に基づき、「分子認識触媒を用いた糖アノマー混合物のα-またはβ-選択的かつ位置選択的触媒反応」の開発にも成功した。すなわち、α-およびβ-グルコシドの1対1混合物に対し、より短いアルキル基を有するMe₂SnCl₂を触媒量作用させると、β-グルコシドの6位1級水酸基を、一方、より長いアルキル基を有するOc₂SnCl₂やBu₂SnCl₂を触媒量作用させると、α-グルコシドの2位2級水酸基を位置および糖選択的に官能基化することを見出した(図7)。このような結果は、いくつかの糖類でも観察され、一般的に分離が困難であるアノマー混合物や異種糖混合物の簡便分離法として今後利用できること期待される。

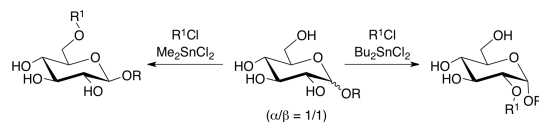


図7

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Wataru Muramatsu, Recent Advances in the Regioselective Functionalization of Carbohydrates Using Non-Enzymatic Catalysts, Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 査読有, 印刷中, DOI: 10.4052/tigg.1502.1.
- ② Wataru Muramatsu, Yuki Takemoto, Selectivity Switch in the Catalytic Regioselective Functionalization of Nonprotected Carbohydrates: Selective Synthesis in the Presence of Anomeric and Structurally Similar Carbohydrates under Mild Conditions, The Journal of Organic Chemistry, 査読有, Vol. 78, 2013, pp. 2336-2345, DOI:

10.1021/jo3024279.

- ③ Wataru Muramatsu, Chemo- and Regioselective Monosulfonylation of Nonprotected Carbohydrates Catalyzed by Organotin Dichloride under Mild Conditions, The Journal of Organic Chemistry, 査読有, Vol. 77, 2012, pp. 8083-8091, DOI: 10.1021/jo301353k.

[学会発表] (計 3 件)

- ① Wataru Muramatsu, Yuki Takemoto, Chemo- and Regioselective Functionalization of Non-protected Carbohydrates under Practical Conditions, 245th American Chemical Society National Meeting & Exposition, 2013年4月7日～11日, Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans).
- ② 村松 渉, 温和条件下での有機すず触媒を用いる無保護糖類の選択的モノスルホニル化, 第31回日本糖質学会年会, 2012年9月17日～20日, 鹿児島市民文化ホール(鹿児島県・鹿児島市).
- ③ 竹本 祐樹, 村松 渉, 尾野村 治, 有機すず触媒の分子認識機能を活用した糖類の選択的官能基化, 第31回日本糖質学会年会, 2012年9月17日～20日, 鹿児島市民文化ホール(鹿児島県・鹿児島市).

[図書] (計 0 件)

該当なし

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)

該当なし

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

- 取得状況 (計 0 件)

該当なし

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村松 渉 (MURAMATSU, Wataru)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・助教

研究者番号 : 60578714

(2) 研究分担者

該当なし

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

該当なし

()

研究者番号 :