

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410041

研究課題名(和文) 酸アゾール複合体を触媒に用いる反応の開拓

研究課題名(英文) Development of reactions catalyzed by acidic azolium salts

研究代表者

塚本 眞幸 (Tsukamoto, Masaki)

名古屋大学・情報科学研究科・講師

研究者番号：10362295

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：アゾールと強酸から調製した酸アゾール複合体の触媒としての可能性を探索するためにN-グリコシル化反応を取り上げた。まず、種々の置換基をもつアゾールと強酸を反応させて、対応する複合体を調製した。この中から吸湿性がないものを選択し、適切に保護された-D-リボフラノースを用いて条件検討したところ、過塩素酸オキサゾリウム誘導体が最も高い活性を示した。さらにオキサゾールの重合体由来の固相担持触媒を調製した。これを用いると、触媒由来の重合体が回収できるため、精製操作を簡略化できた。回収したポリマーは、酸で処理することにより再利用できた。酸アゾール複合体の触媒としての汎用性と利便性を高めることができた。

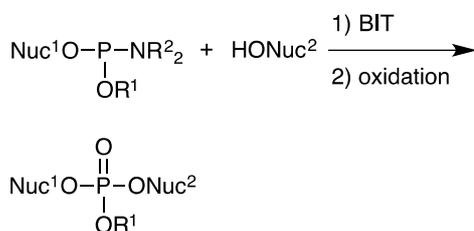
研究成果の概要(英文)：We focused N-glycosylation reactions to investigate the potential of acidic azolium salts as catalysts. First, various acidic azolium salts were prepared by mixing azoles and acids. We selected nonhygroscopic salts and used them as catalysts. Using suitably protected -D-ribofuranoses as glycosyl donors, we found that an acidic oxazolium perchlorate was the most active catalyst. On the basis of this result, we prepared a solid-supported acidic oxazolium perchlorate. This salt was found to be an easy-handling catalyst for the synthesis of modified pyrimidine nucleosides via Vorbrueggen-type N-glycosylation. Because the polymer residue derived from the catalyst could be removed from the reaction mixture, the purification procedure was simple. The recovered polymer lost the catalytic activity; however, treatment with perchloric acid activated the polymer residue so that it could be used as a catalyst. We broadened the scope and convenience of the salts.

研究分野：有機化学

キーワード：アゾール N-グリコシル化反応 固相担持触媒

1. 研究開始当初の背景

酸アゾール複合体は、イミダゾールをはじめとするアゾールと強酸との塩である。これらの複合体は古くから知られていたが、反応剤として最初に用いられたのは、1996年、ペンズイミダゾリウムトリフラート(BIT)が、核酸の化学合成の鍵となるヌクレオシドホスホロアミダイトとヌクレオシドの縮合によるヌクレオシドホスファイト形成反応に促進剤として適用されたときである(スキーム1)。化学量論量のBITを用いて縮合後、生成したホスファイトを酸化することにより、定量的にジヌクレオシドホスフェートが得られるこの報告を契機に、種々のイミダゾールと強酸を組み合わせた複合体が促進剤として検討された。現在ではBITをはじめ、過塩素酸イミダゾリウムなどが促進剤として核酸関連化合物の合成に広く使用されるに至っている。



スキーム 1. BIT を用いた縮合反応. R¹ は保護基, R² はアルキル基, Nuc¹ および Nuc² はヌクレオシドを示す. Nuc¹ には DMTr 基が含まれる.

アゾールの塩基性は、イミダゾール、チアゾール、オキサゾールの順に低下する。したがって、その共役酸である酸アゾール複合体の酸性度は、この順に高くなる。これらの複合体の水溶液中における pK_a は、図1に示すように、7.0 から 0.8 の値をとる。酸性度の高い複合体が、スキーム1の縮合の反応性を上げると推測されるが、促進剤の pK_a が 4.9 を大きく下回ると酸に弱い *p*, *p'*-ジメトキシトリチル(DMTr)基が除去されるリスクが高くなる。DMTr 基が除去されると反応系が複雑になり、核酸合成が成り立たなくなる。このため、反応剤として汎用される酸アゾール複合体は、イミダゾール誘導体の塩を意味するとも言える。

研究代表者らは、これまでほとんど注目されてこなかったチアゾール、オキサゾール由来の酸アゾール複合体の高い酸性度に注目

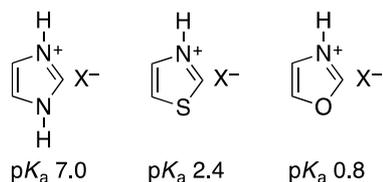
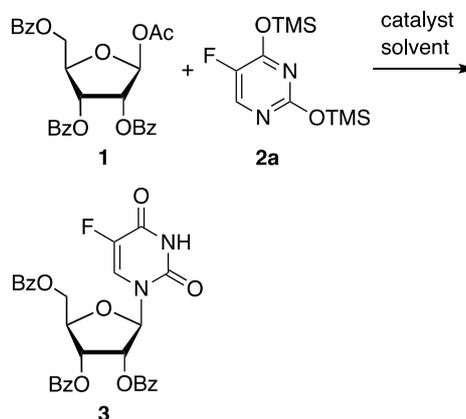


図1. 主な酸アゾール複合体の酸性度. X⁻は、任意の対アニオン.



スキーム 2. 標準反応. Ac: アセチル, Bz: ベンゾイル, TMS: トリメチルシリル.

し、これらのプレンステッド酸触媒としての可能性を探索してきた。その結果、*N*-グリコシル化反応の触媒に、酸オキサゾール複合体を用いたところ、アシル化されたピリミジンヌクレオシドが高い収率で得られることが明らかとなった(スキーム2)。この結果は、酸アゾール複合体がプレンステッド酸触媒として未知の可能性を秘めていることを示していることから、本研究を開始した。

2. 研究の目的

(1) 酸アゾール複合体の創製

チアゾール、オキサゾール由来の酸アゾール複合体の高い酸性度に注目し、一連の複合体を触媒に用いる有用な反応の開発を主な目的とする。

(2) 固相担持された酸アゾール複合体触媒の創製

本反応の欠点を取って挙げるならば、反応後のアゾールの除去が必要なことである。多くの場合、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの精製により容易に除くことができる。しかし、アゾールの除去が問題となる場合があるので、より簡便な除去が可能な固相担持された酸アゾール複合体を調製して種々の検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 酸アゾール複合体の調製とその触媒活性

種々の置換基をもつオキサゾールやチアゾールなどのアゾールと過塩素酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの強酸を、ジクロロメタン中で反応させて対応する酸アゾール複合体を調製した。この中から吸湿性がほとんどないものを選択した。次に、糖供与体として 1-*O*-アセチル-2,3,5-トリ-*O*-ベンゾイル-β-D-リボフラノース(1)を用い、シリル化された 5-フルオロウラシル(2a)との *N*-グリコシル化を標準反応として触媒の探索を行った(スキーム2)。

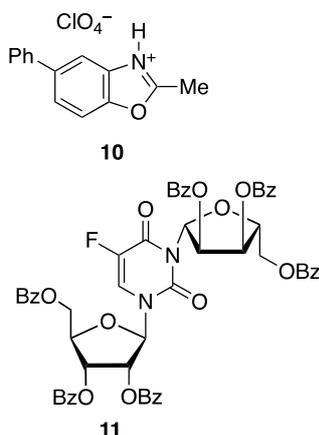
(2)固相担持された酸アゾール複合体触媒の調製とその触媒活性

(1)で最適化された酸アゾール複合体触媒の構造をもとにして、まず、ポリアゾールの構築単位となるビニル基の導入されたアゾールの調製法を確立した。その後、高分子化により得られたポリアゾールを強酸と処理して標題化合物を得た。これを用いて、(1)と同様に触媒としての活性と再利用の可能性を調査した。

4. 研究成果

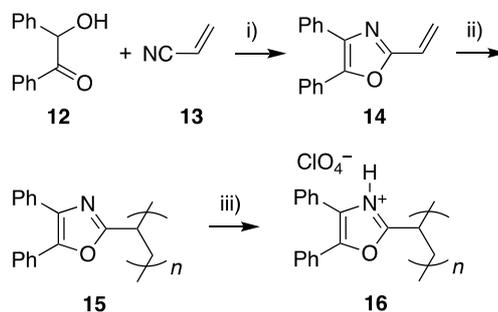
(1)酸アゾール複合体の調製とその触媒活性
アゾールとして、1-メチルベンゾイミダゾール(4)、ベンゾチアゾール(5)、ベンゾオキサゾール(6)、2-メチル-5-フェニルベンゾオキサゾール(7)、2,6-ジクロロベンゾオキサゾール(8)および5-クロロ-3-フェニル-2,1-ベンゾイソキサゾール(9)を候補とした。これらを過塩素酸またはトリフルオロメタンスルホン酸と反応させて複合体の調製を試みた。その結果、化合物4、5および7由来の複合体には、吸湿性がほとんど無かった。また、収率も73-93%と良好であった。メチル基やフェニル基などの疎水性の置換基は、吸湿性を高めるのに効果的であった。それ以外の複合体は、吸湿性があり、触媒には適さなかった。

このようにして得られた複合体を、スキーム2に示す反応の触媒に用いたところ、過塩素酸2-メチル-5-フェニルベンゾオキサゾリウム(10)が最も高い活性を示した。また、化合物10は、トリメチルシリルトリフラート(TMSOTf)や四塩化スズなどの既存のルイス酸よりも活性が高かった。溶媒としてアセトニトリルを用いるとビスグリコシル化体11がわずかに副生した。しかし、アセトンを用いると、この副反応を抑えることができた。



(2)固相担持された酸アゾール複合体の調製とその触媒活性

(1)で最適化した触媒の構造を参考にして、固相担持された酸アゾール複合体16を調製した(スキーム3)。4,5-ジフェニル-2-ビニルオキサゾール(14)およびその重合体15は既知化合物であったため、文献の条件を参考に



スキーム3. 固相担持された酸アゾール複合体の調製. 反応条件: i) conc. H_2SO_4 (8 equiv) or conc. H_2SO_4 (5 equiv), Tf_2O (0.5 equiv), 0 \rightarrow rt, 68-81%, ii) AIBN (cat.), dioxane, 90 $^\circ\text{C}$, 66%, iii) 70% HClO_4 aq, CH_2Cl_2 , rt, 80-96%.

した[Y. Kurusu, H. Nishiyama, and M. Okawara, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **71**, 1741-1744 (1968).].

まず、ベンゾイン(12)およびアクリロニトリル(13)からビニルオキサゾール14を合成した。先の文献記載の方法では、14の収率が高くなかったので、条件を検討した。その結果、13を10当量、濃硫酸8当量用いると収率が68%であった。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(Tf_2O)を0.5当量添加すると濃硫酸は5当量で十分であり、収率が81%に改善された。

次に、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)を開始剤として14の重合反応を行い、ポリオキサゾール15を得た。ゲル浸透クロマトグラフィー分析から、数平均分子量(M_n)と重量平均分子量(M_w)は、それぞれ 1.19×10^4 および 12.5×10^4 であった。

最後に、15を過塩素酸と処理して、目的とする16を吸湿性のない白色粉末として得た。酸の担持量は、2.6-2.8 mmol/gと算出された。

16を、スキーム2に示す反応の触媒に用いたところ、溶液に可溶性従来型の複合体10よりも活性はやや落ちるが、ほぼ同等の活性を示すことがわかった。溶媒には、アセトニトリルまたはアセトンが使用できることがわかった。以降の検討には、アセトニトリルを溶媒に用いた。

(3) 固相担持された酸アゾール複合体を触媒に用いる *N*-グリコシル化反応

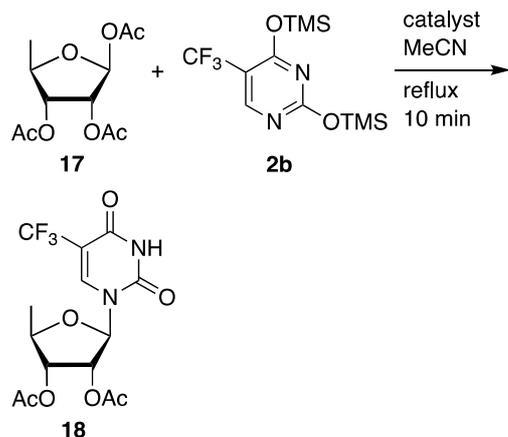
固相担持触媒16を用いて、まず、種々のピリミジンヌクレオシドの合成を行った。糖供与体として1を用い、5位にハロゲンまたはトリフルオロメチル基を有するシリル化されたピリミジンを反応させたところ、目的とするヌクレオシドが高い収率で得られた(cf. スキーム2)。5位にメチル基が導入されたチミン塩基を用いると、反応性は著しく低下した。温度を140 $^\circ\text{C}$ まで上げたところ、反応は完了した。この条件を用いると、 N^6 -ベンゾイルアデニンが導入されたヌクレオ

シドも合成できた。糖供与体として1,2,3,5-テトラ-O-アセチル-D-リボフラノースを用いた反応も実施し、5位にハロゲン、トリフルオロメチル基またはニトロ基を持つピリミジンヌクレオシドが合成できた。ペンタ-O-アセチル-D-グルコピラノースおよびペンタ-O-アセチル-D-ガラクトピラノースを糖供与体に用いると反応性は低下するが、触媒量を増やすことにより問題なく反応が進行することがわかった。

(4) 固相担持された酸アゾール複合体の再利用の検討

固相担持触媒 **16** が再利用可能かどうかを調査するために、1,2,3-トリ-O-アセチル-5-デオキシ-D-リボフラノース(**17**)とシリル化された5-トリフルオロメチルウラシル**2b**との反応を取り上げた(表1)。5 mol%の**16**を用いてアセトニトリル中、加熱還流すると、わずか10分で目的化合物が高収率で得られた(Run 1)。回収して得られたポリマーを再度、触媒として用いたところ、活性が全くなかった(Run 2)。これは、反応終了時に触媒**16**がポリアゾール**15**に変換されていると推測された。そこで、Run 2で回収したポリマーを酸で処理したところ、触媒活性が元に戻り、ほぼ定量的に反応が進行することが明らかとなった(Run 3)。

表1. 触媒の再利用の検討^a



Run	触媒	単離収率, %
1	16 (5 mol%)	98
2	Run 1で回収したポリマー	0 ^b
3	Run 2で回収したポリマーを酸処理後、触媒として用いた。	97

^a 反応は、以下の条件で実施した: 1 mmol スケール, [17] = 100 mM, [2b] = 110 mM.

^b TLC 分析と ¹H NMR 分析により決定した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3件) 全て査読有り

A Solid-Supported Acidic Oxazolium Perchlorate as an Easy-Handling Catalyst for the Synthesis of Modified Pyrimidine Nucleosides via Vorbrüggen-Type *N*-Glycosylation. N. Basu, K.-i. Oyama, and M. Tsukamoto, *Tetrahedron Lett.*, **58**, 1921-1924 (2017).

doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.03.046
Synthesis of Ribonucleoside 3',5'-Cyclic Monophosphorodithioates. A. Fukuhara and M. Tsukamoto, *Tetrahedron*, **71**, 3878-3884 (2015).

doi.org/10.1016/j.tet.2015.04.024
Practical Synthesis of Adenosine 3',5'-Cyclic Monophosphorodithioate. A. Fukuhara, H. Morita, K.-i. Oyama, and M. Tsukamoto, *Tetrahedron Lett.*, **55**, 5261-5263 (2014).

doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.07.117

[学会発表](計 2件)

Synthesis of Ribonucleoside 3',5'-Cyclic Monophosphorodithioates. M. Tsukamoto, A. Fukuhara, H. Morita, and K.-i. Oyama, The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, September 23, 2015, Himeji.

アデノシン3',5'-環状モノホスホロジチオエートの合成、福原充也、森田裕紀、尾山公一、塚本眞幸、第45回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2014年11月30日、中部大学(愛知県春日井市)

[図書](計 0件)

[産業財産権] なし

[その他]

ホームページ等

<http://www.is.nagoya-u.ac.jp/dep-cs/tsukamoto/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塚本 眞幸 (TSUKAMOTO, Masaki)

名古屋大学・大学院情報科学研究科・講師
研究者番号: 10362295

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

尾山 公一 (OYAMA, Kin-ichi)

名古屋大学・物質科学国際研究センター・技術専門職員

研究者番号: 80402460

(4) 研究協力者

森 健二郎 (MORI, Kenjiro)