

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460022

研究課題名(和文) 超原子価ヨウ素を利用した新規な糖鎖合成法の開発に関する研究

研究課題名(英文) Study on the development of novel glycosylation reaction using hypervalent iodine

研究代表者

梶本 哲也 (Kajimoto, Tetsuya)

立命館大学・薬学部・教授

研究者番号：80185777

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：無臭チオールの *p*-オクチルオキシベンゼンチオールを利用して、糖供与体となるチオグリコシドを調製し、これに種々の超原子価ヨウ素試薬を活性化剤として作用させ、グリコシル化反応を検討した。その結果、塩化メチレン中、1等量のビス(トリフルオロ酢酸)フェニルヨウ素(PIFA)と2等量のトリフルオロメタンスルホン酸を用いてグリコシル化を行った際に良好な結果を得た。特に、2位のアミノ基をフタルイミド基で保護したグルコサミンおよびガラクトサミンの誘導体を糖供与体とした反応では、高収率、高い選択性でグリコシル化体を得ることができ、テルペン配糖体だけでなく二糖誘導体も合成することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Thioglycosides were first prepared as the glycosyl donors by using odorless *p*-octyloxybenzenethiol and peracetates of monosaccharides in the presence of BF₃ Et₂O. And then, the thioglycosides were activated with diverse hypervalent iodines in the presence of some protic or Lewis acids to investigate the best condition to obtain desired glycosides. Finally, we could find that reactions with phenyliodine bis(trifluoroacetate) (1 eq.) in the presence of trifluoromethanesulfonic acid (2 eq.) afforded satisfactory results. Especially, when thioglycosides of *N*-phthaloyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucosamine or *N*-phthaloyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-galactosamine were employed as the glycosyl donors, the reactions proceeded in excellent chemical yields with high beta-selectivities. By using the present method, we could succeed in the preparation of terpene glycoside as well as disaccharide derivatives even in the case that the acceptor alcohols were sterically hindered.

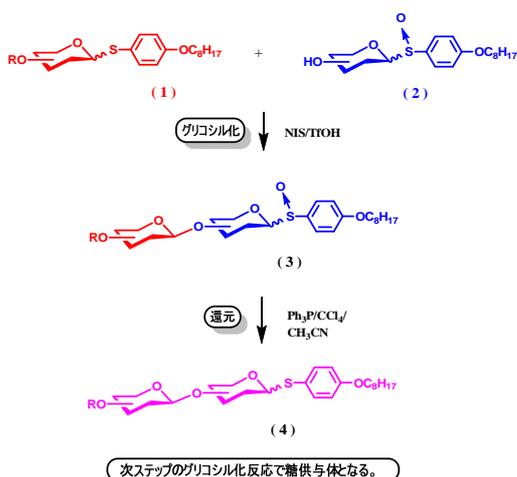
研究分野：有機化学

キーワード：グリコシル化 超原子価ヨウ素 チオグリコシド 無臭ベンゼンチオール

1. 研究開始当初の背景

近年、糖鎖生物学の進歩をもとに、糖鎖および糖鎖関連化合物を新薬開発に利用する機運が高まっている。これら糖鎖医薬品の開発においては、グリコシル化反応を繰り返す糖鎖合成の効率（収率、反応速度、簡便性）が成功の鍵を握っている。現在までに、クロルイミデート基を活性化基とする Schmidt 法やフルオログリコシドを利用する鈴木法などの優れたグリコシル化法が開発され、これらグリコシル化反応を鍵反応とする生理活性糖鎖の合成が数多く達成されてきた。

また、チオグリコシドをグリコシルドナーとするグリコシル化法も広く利用されている。本手法では、チオグリコシドの C-S 結合が水酸基の保護、脱保護の反応条件下にも一般的に安定であるため、種々の保護基を有する多種多様なグリコシルドナーの調製が容易であることから、糖鎖の固相合成法などにも有効的に利用されている。しかし、チオグリコシドの活性化剤としては、環境への負担が大きい Hg^{2+} や Cu^{2+} などの重金属イオンを利用する手法が利用されてきたことから、環境に優しい手法への改善が望まれていた。そこで、これら重金属イオンに代わるチオグリコシドの活性化法として、1990年代には、N-ヨードスクシンイミド (NIS) と TfOH を利用する van Boom らの手法が展開されたが、本法では活性化種本体であるヨードニウムイオン (I^+) の発生源を NIS にのみ依存し、 I^+ の化学的性質を制御することが困難であるという問題を残している。実際、申請者は本研究の申請に先立ち、1-チオグリコシド (1) をグリコシルドナーとし、グリコシルスルホキシド (2) を糖受容体とするグリコシル化反応を NIS/TfOH を用いて試みたが、 I^+ の化学的性質を緻密に制御できなかったため、極めて限られた反応でのみ、グリコシル化が進行することを確認していた [1]。



Scheme 1 申請者らが展開してきた糖鎖合成の戦略

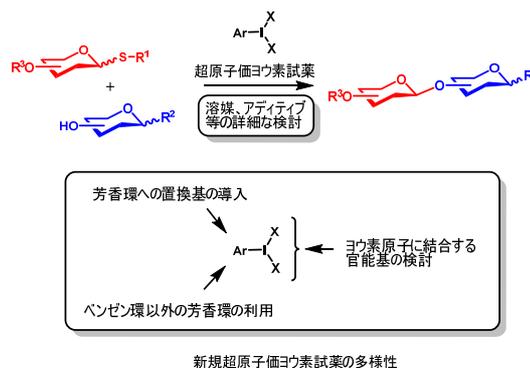
なお、本合成戦略では、グリコシル化反応で得られる二糖スルホキシド誘導体 (3) は $Ph_3P/CCl_4/CH_3CN$ でチオグリコシド (4) に選択的に還元でき、容易に次ステップのグリコシル化反応の糖供与体に変換可能となるため、従来、ほとんど報告例の無かった非還元末端からの糖鎖合成法を確立できると期待して立案した合成戦略であったが、実用化を一旦断念していた。以上の経緯から、チオグリコシドの精緻な活性化法の必要性に迫られ、本研究を開始した。

[1] Glycosylation from the Non-reducing End Using a Combination of Thioglycoside and Glycosyl Sulfoxide as the Glycosyl Donor and the Acceptor, T. Kajimoto, K. Arimitsu, M. Ozeki, M. Node, *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 758-764 (2010).

2. 研究の目的

そこで、本研究において、ヨウ素原子に 3 つの原子団が結合した超原子価ヨウ素 (III) を用い、チオグリコシドを用いる新規グリコシル化反応の実用化を検討することとした。

具体的には、活性化剤としてヨウ素原子に配位する原子団を選択することでヨウ素原子の反応性を制御できる種々の超原子価ヨウ素を用いて、反応溶媒、超原子価ヨウ素試薬の活性化法、酸の存在の有無など反応条件を変化させ、従来法より収率、速度、簡便性において優れた糖鎖合成法を確立することを目的とした。



Scheme 2 超原子価ヨウ素試薬を用いたグリコシル化の反応設計

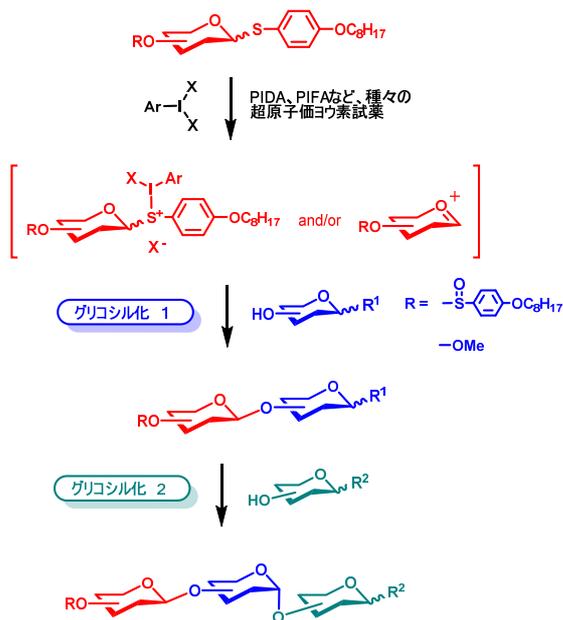
3. 研究の方法

研究分担者である北泰行らにより開発された phenyliodine diacetate (PIDA) ならびに phenyliodine bis(trifluoroacetate) (PIFA) を始めとする超原子価ヨウ素試薬 [2] を活性化剤として利用し、反応溶媒、超原子価ヨウ素試薬の活性化法、酸の存在の有無など、反応条件を変化させ、種々の糖受容体とのグリコシル化反応を試みた。

[2] Hypervalent Iodine Reagents as a New Entrance to Organocatalysts, T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Commun.*, **2009**, 2073-2085 (2009).

なお、実験結果は試薬の種類や反応条件により大きく変わると期待されたため、グリコシル化反応の反応速度や収率、生成物における / の比率、反応中間体の構造を詳細に解析し、当該グリコシル化反応に最適となる反応条件を検討することとした。

また、研究の進行に応じ、グリコシルスルホキドを糖受容体とするグリコシル化反応も行い、生成する二糖スルホキドを糖供与体とし、次ステップのグリコシル化反応に利用する手法も検討するという目標も立てた (Scheme 3)。



Scheme 3 超原子価ヨウ素試薬を利用した糖鎖合成の合成戦略

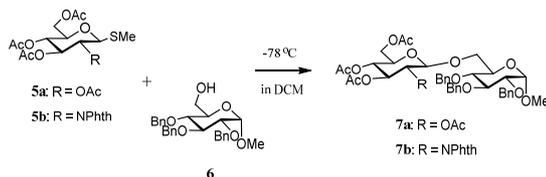
4. 研究成果

まず、市販品として入手容易な 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-methyl-*thio*- β -D-glucose (**5a**) または、3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-methyl-*thio*- β -D-glucose (**5b**) をグリコシルドナーとして、また、methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-glucoside (**6**) を糖受容体として選択し、TfOH (2 eq) 存在下、塩化メチレン中、-78 にて PIDA、PIFA、Koser 試薬等、種々の超原子価ヨウ素試薬を活性化剤としてグリコシル化反応を検討した (Table 1)。

その結果、2 位にフタルイミド基を持つ **5b** を PIFA (1 eq) / TfOH (2 eq) で活性化した時に良好な結果が得られた (Entries 2 and 7)。そこで、次に、無臭ベンゼンチオールである *p*-オクチルオキシベンゼンチオール (**8**) と 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-D-glucoside 及び 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-D-galactose を $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の存在下、反応させて 2 位にフタルイミド基を有するチオグリコシルドナー (**9**, **10**) を調製した。続いて、PIFA (1 eq) / TfOH

(2 eq) を用いて、種々の天然由来のテルペンアルコール (Fig. 1) のグリコシル化を検討した (Table 2)。

Table 1



Entry	Donor	Hypervalent iodine (1 eq.)	Additive (2 eq.)	Product	Yield (%)
1	5a	PIDA	TfOH	7a	20
2	5a	PIFA	TfOH	7a	40
3	5a	PhI(OH)OTs	TfOH	7a	trace
4	5a	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -I(OCOCF ₃) ₂	TfOH	7a	23
5	5a	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -I(OCOCF ₃) ₂	TfOH	7a	30
6	5a	C ₆ F ₅ -I(OCOCF ₃) ₂	TfOH	7a	30
7	5b	PIFA	TfOH	7b	77

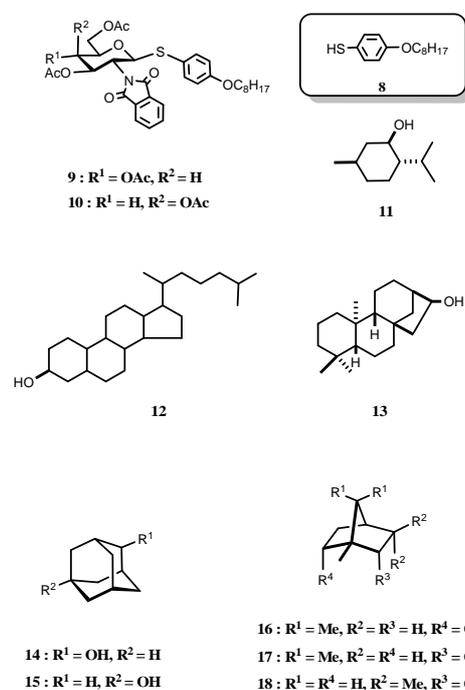
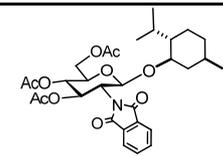
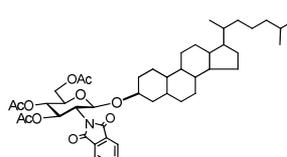
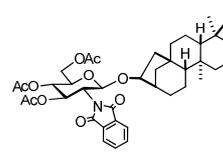
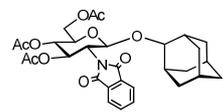
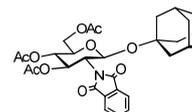
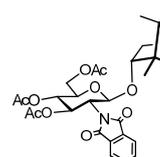
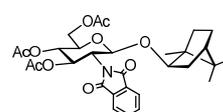
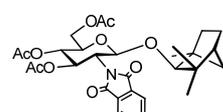
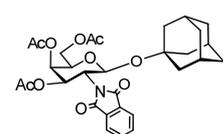


Figure 1 無臭チオール (**8**) から調製したチオグリコシルドナー (**9**, **10**) とグリコシル化反応に利用した受容体基質 (**11** - **18**)

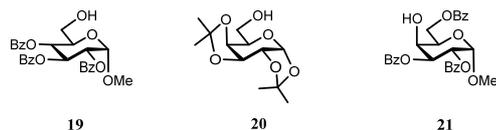
その結果、0、短時間 (約 5 分) で一級、二級のアルコールだけではなく、三級アルコールである 1-adamantanol (**15**) のグリコシル化においても高い収率でグリコシル化が進行し、本手法は立体障害の大きい基質に対しても有効なグリコシル化法であることが明らかになった (Table 2)。

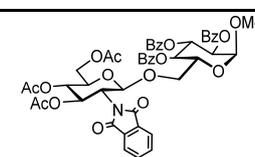
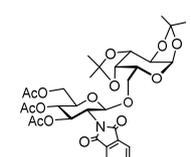
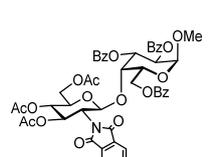
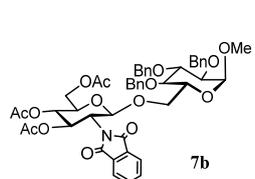
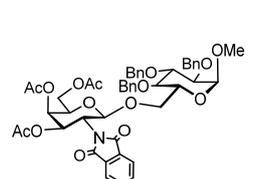
Table 2

Entry	Donor	Acceptor	Product	Yield (%)
1	9	11		68
2	9	12		76
3	9	13		83
4	9	14		70
5	9	15		71
6	9	16		93
7	9	17		84
8	9	18		97
9	10	14		65

Reactions were conducted with 1.5 eq of acceptor substrate in the presence of PIFA (1.0 eq) and TfOH (2.0 eq) at 0 °C.

以上の結果、チオグリコシドは PIFA (1 eq) / TfOH (2 eq) により効率良く活性化されることが示されたので、本グリコシル化反応を二糖合成に利用した。受容体基質には、比較的立体障害が少ない6位水酸基をアクセプターとする基質 (**19**, **20**) ならびに立体障害が大きい6位水酸基が無保護のガラクトース誘導體 (**21**) へのグリコシル化を比較検討した (Figure 2, Table 3)。

**Figure 2** 二糖合成に利用した受容体基質 (**19** - **21**)**Table 3**

Entry	Donor	Acceptor	Product	Yield (%)
1	5b	19		87
2	5b	20		59
3	5b	21		56
4	9	6		87
5	10	6		63

Reactions were conducted with 1.5 eq of acceptor substrate in the presence of PIFA (1.0 eq) and TfOH (2.0 eq) at -78 °C.

以上の結果より、超原子ヨウ素試薬である PIFA は、TfOH (2 eq.) 存在下で、チオグリコシドの優れた活性化剤であり、特に 2 位にフタルイミド基を持つチオグリコシドは、本法により立体障害の大きい 3 級アルコールやガラクトースの 4 位水酸基 (アキシャル水酸基) もグリコシル化するグリコシルドナーとなることが明らかとなった。

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 5 件)

- 1) Glycosylation Reaction of Thioglycosides by Using Hypervalent Iodine (III) Reagent as an Excellent Promoter, T. Kajimoto, K. Morimoto, R. Ogawa, T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 838-844 (2016). 【査読有】DOI:10.1248/cpb.c16-00203
- 2) Phenyl iodine Bis(trifluoroacetate) (PIFA) as an Excellent Promoter of 2-Deoxy-2-phtalimido-1-thioglycosides in the Presence of Triflic Acid in Glycosylation Reaction, T. Kajimoto, K. Morimoto, R. Ogawa, T. Dohi, Y. Kita, *Eur. J. Org. Chem.* 2138-2142 (2015). 【査読有】DOI:10.1002/ejoc.201500186

[学会発表](計 7 件)

- 1) 梶本哲也、森本功治、小川亮輔、土肥寿文、北泰行、超原子価ヨウ素反応剤を活性化剤としたチオグリコシドの種々のグリコシル化反応、第 46 回複素環化学討論会、石川県 金沢市、金沢歌劇座、2016 年 9 月 27 日。
- 2) Environmentally-benign glycosylation reaction using thioglycosides with phenyl iodine bis(trifluoroacetate) (PIFA), Kajimoto, T.; Morimoto, K.; Ogawa, R.; Dohi, T.; Kita, Y. 5th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry, Les Diableres (Switzerland) July 4, 2016.
- 3) T. Kajimoto, K. Morimoto, R. Ogawa, T. Dohi, Y. Kita, Hypervalent Iodine as an Excellent Promoter of Thioglycosides in Glycosylation Reaction, Molecular Chirality Asia 2016, April 22, 2016, Osaka, Knowledge Capital Congress Convention Center.
- 4) Environmentally-Benign Glycosylation Reaction Using Thioglycosides Prepared with an Oderless Thiol and Phenyl iodine Bis(trifluoroacetate) (PIFA), Kajimoto, T.; Morimoto, K.; Dohi, T.; Kita, Y.,

Pacificchem 2015, Hawaii (USA) Dec. 19, 2015.

- 5) Phenyl iodine bis(trifluoroacetate) (PIFA) as an Excellent Promotor of Thioglycosides in Glycosylation Reaction, Kajimoto, T.; Morimoto, K.; Ogawa, R.; Dohi, T.; Kita, Y., Pacificchem 2015, Hawaii (USA) Dec. 19, 2015.
- 6) 梶本哲也、森本功治、小川亮輔、土肥寿文、北泰行、超原子価ヨウ素反応剤を活性化剤としたチオグリコシドの種々のグリコシル化反応の開発、第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム、大阪府 東大阪市、近畿大学、2015 年 11 月 27 日。
- 7) 梶本哲也、森本功治、小川亮輔、土肥寿文、北泰行、超原子価ヨウ素反応剤を活性化剤とするチオグリコシドを用いた新規グリコシル化反応の開発、日本薬学会第 135 年会、兵庫県 神戸市、兵庫医療大学、2015 年 3 月 27 日。

[その他]

ホームページ等

立命館大学 薬学部 教員紹介

<http://www.ritsumei.ac.jp/ph/educators/detail.html/?id=4>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梶本 哲也 (Kajimoto Tetsuya)

(立命館大学・薬学部・教授)

研究者番号：80185777

(2) 研究分担者

北 泰行 (Kita Yasuyuki)

(立命館大学・総合科学技術研究機構・教授)

研究者番号：00028862

森本 功治 (Morimoto Koji)

(立命館大学・薬学部・助教)

研究者番号：10543952