

博士論文

高極性化合物の触媒的化學選択的変換反応

石澤 公平

略語表

本論文では便宜上、以下の略語を用いた。

| | |
|---------------|--|
| Ac | acetyl |
| aq. | aqueous solution |
| Ar | aryl |
| Bn | benzyl |
| Boc | <i>tert</i> -butoxycarbonyl |
| bpy | 2,2'-bipyridyl |
| Bu | butyl |
| Bz | benzoyl |
| cat | catechol |
| Cbz | carbobenzoxy or benzyloxycarbonyl |
| <i>c</i> -Pr | cyclopropyl |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene |
| DCM | dichloromethane |
| <i>de</i> | diastereomeric excess |
| DMAP | 4-dimethylaminopyridine |
| DMF | <i>N,N</i> -dimethyl formamide |
| DMPU | <i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea |
| Dox | 1,4-dioxane |
| <i>dr</i> | diastereomeric ratio |
| <i>ee</i> | enantiomeric excess |
| eq. | equivalent(s) |
| Et | ethyl |
| EWG | electron withdrawing group |
| Gal | galactose |
| Glu | glutamic acid |
| Gly | glycine |
| h | hour(s) |
| HPLC | high performance liquid chromatography |
| IPA | isopropyl alcohol |
| <i>i</i> -Pr | isopropyl |
| KDN | 3-deoxy-L-glycero-L-galacto-nonulosonic acid |
| KDO | 3-Deoxy-D-manno-2-octulosonic acid |
| KHMDS | potassium hexamethyldisilazide |
| LAH | lithium aluminium hydride |
| Leu | leucine |
| LHMDS | lithium hexamethyldisilazide |
| ManNAc | <i>N</i> -acetylmannosamine |
| <i>m</i> CPBA | <i>m</i> -chloroperbenzoic acid |
| Me | methyl |
| Mes | mesityl |

| | |
|--------------|---|
| min | minute(s) |
| MS | mass spectrometry or molecular sieves |
| Ms | methanesulfonyl |
| NBS | <i>N</i> -bromosuccinimide |
| Neu5Ac | 5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-ulosonic acid |
| NIS | <i>N</i> -iodosuccinimide |
| NMO | <i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide |
| NMP | <i>N</i> -methylpyrrolidone |
| NMR | nuclear magnetic resonance |
| NOE | nuclear Overhauser effect |
| Ph | phenyl |
| Phth | phthalimide |
| pin | pinacol |
| Py | pyridine |
| quant. | quantitative |
| rt | room temperature |
| TBHP | <i>tert</i> -butyl hydroperoxide |
| TBS | <i>tert</i> -butyldimethylsilyl |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butyl |
| temp. | temperature |
| Tf | trifluoromethanesulfonyl |
| TFA | trifluoroacetic acid |
| THF | tetrahydrofuran |
| TLC | thin-layer chromatography |
| TMS | trimethylsilyl |
| Ts | <i>p</i> -toluenesulfonyl |
| Val | valine |

1. 序論

初めて人工合成された医薬品であるアセチルサリチル酸が 1853 年に合成されて以来、人類は多くの低分子医薬品を創製してきた。現代においてもなお、低分子有機化合物は医療において重要な位置を占め続けており、新たな低分子医薬品の開発も継続的に行われている¹。

しかし近年、創薬ターゲットとなる標的分子の枯渇が指摘されており、酵素阻害剤や受容体、チャネルなど、従来型の低分子化合物で制御できる分子を標的にした新規薬剤の開発難易度は上昇の一途をたどっている²。このような状況の中でも新薬を継続的に開発していくため、タンパク間相互作用や DNA・RNA などを標的とした新たな創薬アプローチに注目が高まっている。これらのターゲットは従来、抗体などの高分子化合物でのみ制御可能であり、従来の低分子医薬品での制御は難しいと考えられてきた。しかし近年のタンパク質工学や核酸工学の進歩に伴い、オリゴペプチドや人工核酸、またはそれらをハイブリッドさせたような「中分子化合物」と呼ばれる化合物によっても制御しうることが明らかになり、製薬業界でも盛んに研究が行われるようになった³。

アミノ酸や核酸を用いた創薬においては、配列のデザインも重要であるが、新規な非天然型の構造を有するモノマーを設計・開発することも重要である⁴。天然型のモノマーでは生体内の分解機構により不活化を受けやすいが、構造修飾により代謝安定性を向上させることが可能であるほか、標的への親和性向上も期待できる。加えて、独自の構造をデザインすることにより、特許戦略の面においても有利となる。

そのような新規モノマーの開発にあたっては、当然それらを合成する必要がある。ペプチドや RNA などのモノマーはすなわちアミノ酸類縁体、核酸、および糖の誘導体である。したがって、これらの合成に当たってはカルボン酸やヒドロキシ基のような極性官能基を分子内に多数有する、極めて高極性な化合物を取り扱っていくことが必要となる。そうした高極性化合物を効率的に合成する手法は、新規モダリティでの創薬研究において重要な意味をもつものと筆者は考える。

高極性な官能基は一般に高い反応性を有するため、種々の変換反応を行うにあたってはそれら官能基との化学選択性が重要な課題となってくる。保護基を用いて高極性官能基の反応性を落とす戦略は非常によく用いられるが、この場合目的分子の構築には本来不必要な保護・脱保護が必要となり、全体の工程数が長くなるという欠点を有している。ステップ・エコノミーやアトム・エコノミー⁵の観点からも、保護基の使用は極力排除できることが望ましいが、現時点ではまだこの分野に検討の余地は十分残されているものと感じる。

¹ Mullard, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, *17*, 81-85.

² 医薬産業政策研究所、政策研ニュース No.50「低分子医薬品の標的分子のトレンド分析ー過去 45 年間の上市品からの調査ー」(2017 年 3 月)

³ 医薬産業政策研究所、リサーチペーパー・シリーズ No. 72「創薬化学の側面から見た低分子医薬の将来像ー低分子から中分子への広がりー」(2018 年 5 月)

⁴ Morihiro, K.; Kasahara, Y.; Obika, S. *Mol. BioSyst.* **2017**, *13*, 235-245.

⁵ Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010-3021.

したがって、保護基を用いずに効率的な変換を行える新手法を開発することが、今後の創薬研究を加速する一助となるのではないかと筆者は考えた。

以上のような背景から、今回私は「ホウ素触媒によるカルボン酸とトリフルオロメチルケトンのアルドール反応」および「銅触媒を用いた無保護糖の立体選択的プロパルギル化を経由する 3 位置換シアル酸誘導体の短工程合成」の二つのテーマについて研究を行うこととした。

2. ホウ素触媒によるカルボン酸とトリフルオロメチルケトンのアルドール反応

2.1 背景

2.1.1 医薬品におけるフッ素原子の利用

分子内にフッ素原子を有する化合物は医薬品開発において非常に重要である⁶。フッ素原子は 1) 全原子中で最大の電気陰性度を有する、2) 高い脂溶性を有する、3) ファンデルワールス半径が水素原子と酸素原子の間程度である、4) 3 組の非共有電子対を有する、という特異な性質を複数有する。この特性を利用し、創薬化学の分野においては、標的タンパク質との親和性、体内動態、代謝安定性などを向上させることを目的とし、分子内の水素原子や酸素原子をフッ素原子に置き換えることが非常によく行われる⁷。

中でもトリフルオロメチル基は特に魅力的な置換基である^{6b,c}。3 つのフッ素原子による強力な電子求引効果を有するため、隣接するアミンやアルコールなどの酸性度 pK_a を大きく低下させることが知られており、それにより標的との親和性の向上などの効果が期待できる。脳血管関門(BBB)を通過しなければならない中枢神経系に作用する薬剤の場合この効果は特に重要である。BBB は一般に電荷を持つ化合物や高極性の化合物を通しづらいとされるが、トリフルオロメチル基を用いれば電荷を持たない置換基で pK_a を調節することが可能となるだけでなく、トリフルオロメチル基自身も高い脂溶性を有するため、BBB 通過には有利に働くことが知られている。このような理由から、トリフルオロメチル基は創薬の現場で頻用されており、efavirenz、celecoxib、sitagliptin のような上市品にも利用例が多数見受けられる。(Figure 1)

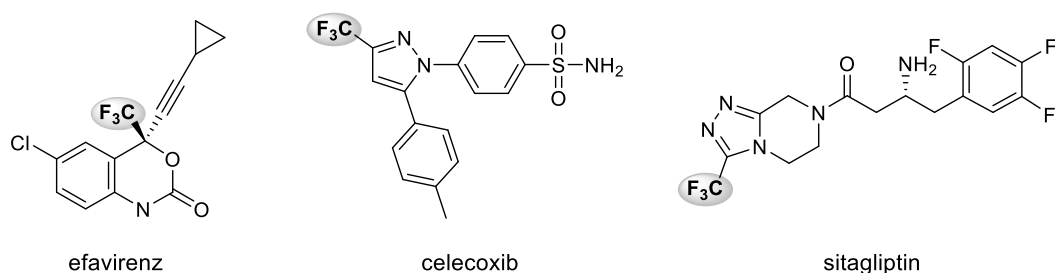


Figure 1 トリフルオロメチル基を含む医薬品

⁶ (a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. (b) Kirik, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1013. (c) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422. (d) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315. (e) Zanda, M. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1401. (f) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, 5, 570.

⁷ Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359.

このような創薬の現場での高い需要を受け、トリフルオロメチル基を導入する反応も精力的な研究がおこなわれてきた。その結果、求核的、求電子的、あるいはラジカル的にトリフルオロメチル基を導入できる様々な条件や試薬が開発されている⁸。

求核的トリフルオロメチル化試薬の代表例は TMSCF_3 である⁹。この試薬はフッ化物イオンなどで活性化されることで、トリフルオロメチルアニオンの等価体を生じる。この活性種がカルボニル基をはじめとする求電子部位に攻撃することで、トリフルオロメチル基が導入された化合物が得られる。(Figure 2)

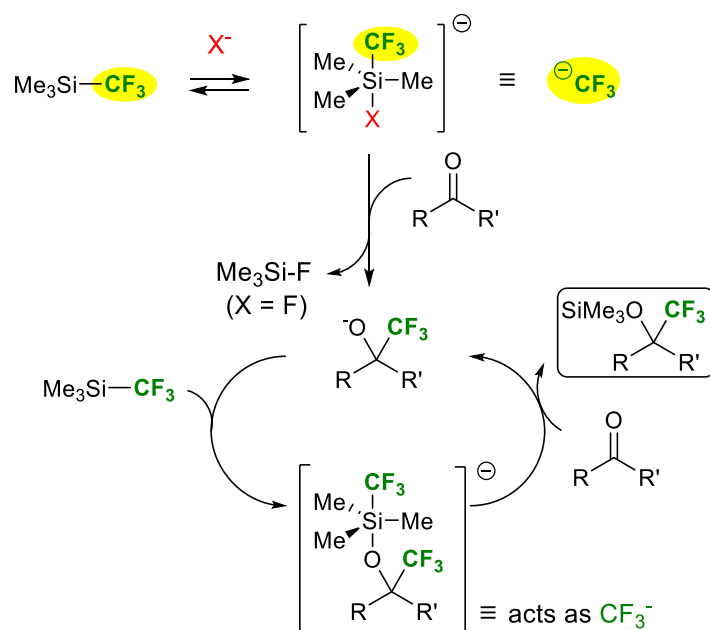


Figure 2 TMSCF_3 によるカルボニル基のトリフルオロメチル化

当研究室でも活性化剤の工夫により、 TMSCF_3 を用いたキノリン類の位置選択的トリフルオロメチル化が可能であることを報告している¹⁰。本手法では、活性化剤に TFA と KHF_2 から系中で発生させた HF を用いることで、基質のキノリン、 HF 、 TMSCF_3 の三者が 6 員環を形成するように配位した遷移状態を経て付加反応が進行する。これによりキノリンの 2 位選択的なトリフルオロメチル化を実現したものである。(Figure 3)

⁸ Ma, J.-A.; Cahard, D. *J. Fluor. Chem.* **2008**, 128, 975.

⁹ Liu, C.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 683.

¹⁰ Shirai, T.; Kanai, M.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1593.

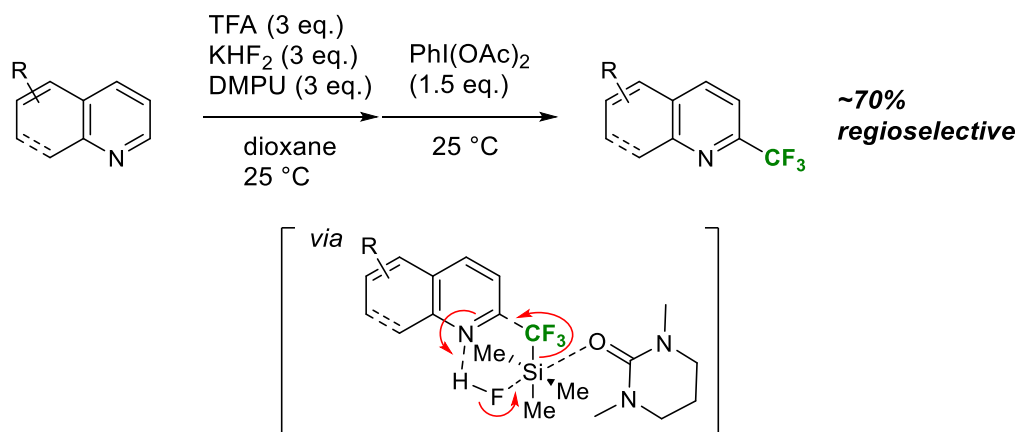


Figure 3 キノリン類の位置選択的トリフルオロメチル化

求電子のトリフルオロメチル化試薬としては、梅本試薬に代表される（トリフルオロメチル）ジベンゾカルコゲニウム類や、Togni 試薬に代表される超原子価ヨウ素上にトリフルオロメチル基を持つ試薬がよく用いられる^{11,12,13}。(Figure 4)

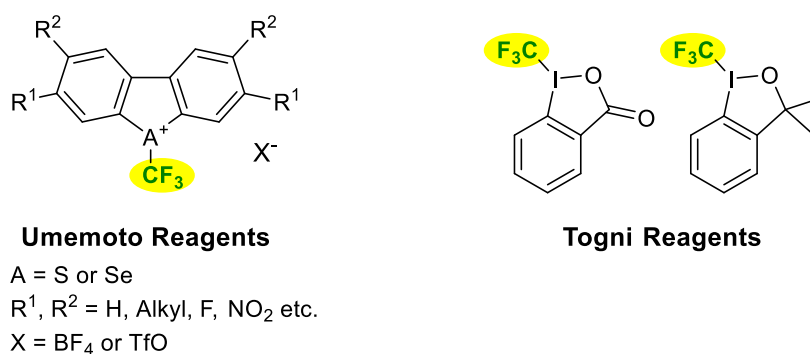


Figure 4 求電子のトリフルオロメチル化試薬の例

これらの試薬は、カルボニル化合物 α 位や末端アルキンなどの求核部位へのトリフルオロメチル基導入や、電子豊富な芳香環との Friedel-Crafts 型反応によるトリフルオロメチル化など、様々な変換への適用例が報告されている。(Figure 5)

¹¹ Shibata, N.; Matsnev, A.; Cahard, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, No. 65. doi:10.3762/bjoc.6.65

¹² Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 650.

¹³ Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16806.

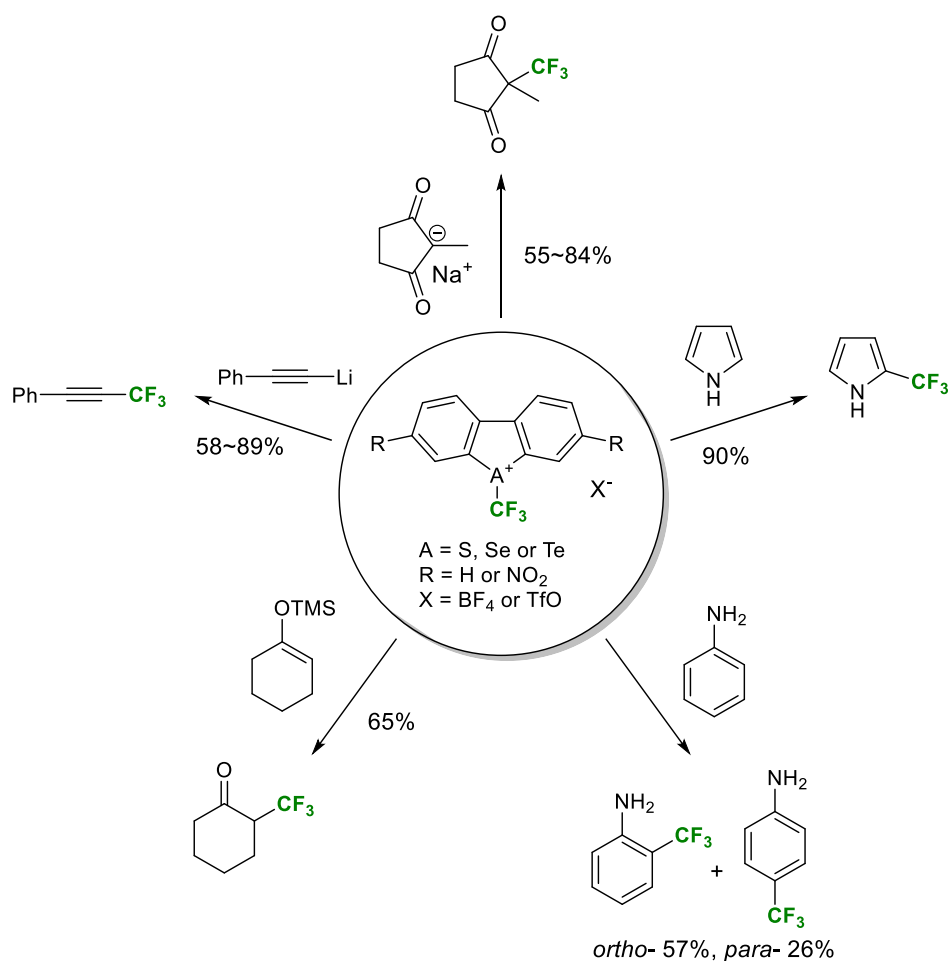


Figure 5 求電子的トリフルオロメチル化試薬を用いた変換

これら求電子的トリフルオロメチル化剤から生じたトリフルオロメチルカチオン等価体は、金属触媒や光触媒の共存下で一電子還元され、トリフルオロメチルラジカルを生じることとも報告されている^{12, 13, 14}。たとえば末端オレフィンに対して触媒量の塩化銅(I)存在下で Togni 試薬を作用させると、二重結合の位置異性化を伴いながら末端にトリフルオロメチル基が導入された化合物が得られるが、この反応はトリフルオロメチルラジカルを経由して進行することが示されている。(Figure 6)¹⁵

¹⁴ Akita, M.; Koike, T. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2016**, *74*, 1036.

¹⁵ Wang, X.; Ye, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410.

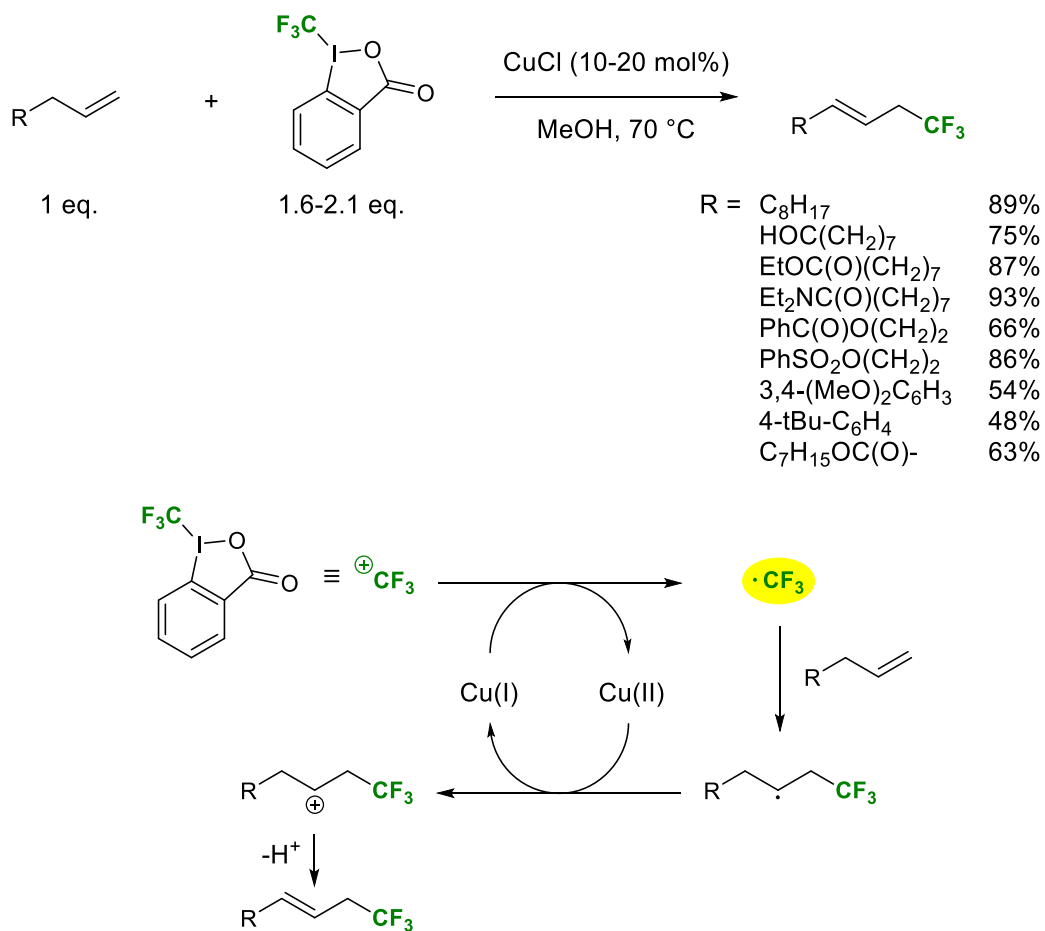


Figure 6 ラジカル的トリフルオロメチル化反応の例

また可視光照射下、光触媒として[Ru(bpy)₃Cl₂]·6H₂O を用いてオレフィンと梅本試薬を反応させると、ヒドロトリフルオロメチル化が進行することも報告されている。本反応も、光により活性化された Ru 触媒と梅本試薬との間での一電子移動により、トリフルオロメチルラジカルが生じて反応が進行するものである。(Figure 7)¹⁶

¹⁶ Mizuta, S.; Verhoog, S.; Engle, K. M.; Khotavivattana, T.; O'Duill, M.; Wheelhouse, K.; Rassias, G.; Médebielle, M.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505.

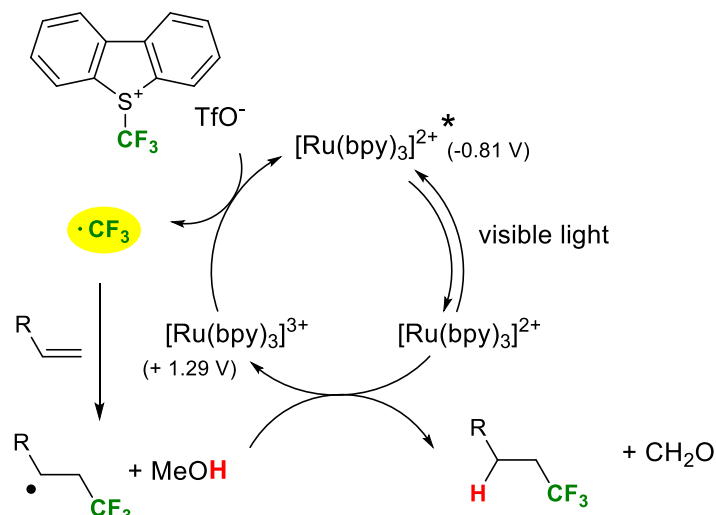
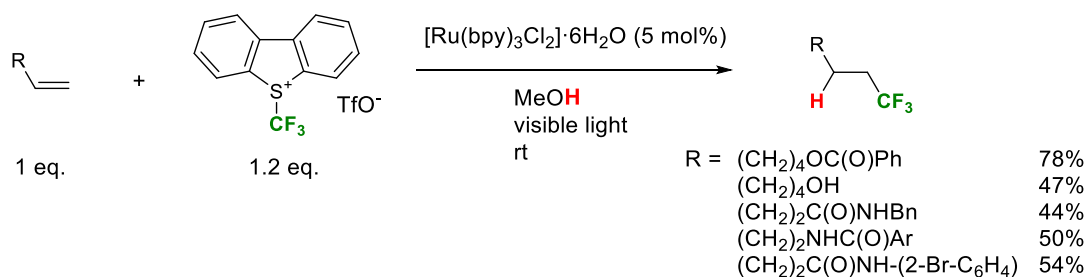


Figure 7 光触媒を用いたトリフルオロメチル化反応

ここまで示してきたように、トリフルオロメチル基の導入法は近年目覚ましい発展を遂げ、CF₃基を導入可能な基質の幅も大きく広がった。それに伴い、トリフルオロメチル基を有する化合物も多数市販されるようになった。それら市販化合物をビルディングブロックとして活用するのも、高付加価値な化合物を創製する場面においては簡便かつ有用な方法である¹⁷。特にトリフルオロメチルケトンを見電子剤として用いたアルドール反応は、生物活性化合物において有用な、 α 位にトリフルオロメチル基を有する3級アルコールが得られるという点で魅力的な手法である¹⁸。

¹⁷ (a) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455. (b) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432.

¹⁸ (a) Schäcke, H.; Schottelius, A.; Döcke, W.-D.; Strehlke, P.; Jaroch, S.; Schmees, N.; Rehwinkel, H.; Hennekes, H.; Asadullah, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 227. (b) Young, S. D.; Britcher, S. F.; Tran, L. O.; Payne, L. S.; Lumma, W. C.; Lyle, T. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S.; Olsen, D. B.; Carroll, S. S.; Pettibone, D. J.; O'Brien, J. A.; Ball, R. G.; Balani, S. K.; Lin, J. H.; Chen, I.-W.; Schleif, W. A.; Sardana, V. V.; Long, W. J.; Byrnes, V. W.; Emini, E. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2602. (c) Sani, M.; Belotti, D.; Giavazzi, R.; Panzeri, W.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1611.

トリフルオロメチルケトンに対するアルドール反応については、有機触媒を用い、ケトン求核剤とする反応が多く報告されている¹⁹。例えば Liu らは、 α,β -不飽和トリフルオロメチルケトンとメチルケトンの不斉アルドール反応を報告している。本手法ではプロリンより誘導した *N*-スルホニルアミドと TFA を触媒として用いることで、室温付近という温和な条件下、アルドール付加体を高収率かつ高エナンチオ選択的に得ることが可能である。(Figure 8)

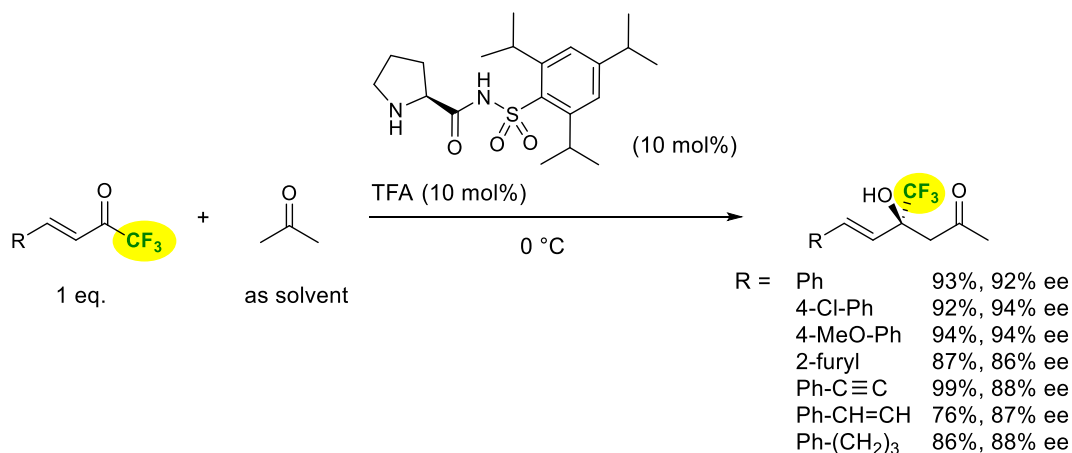


Figure 8 トリフルオロメチルケトンに対するアルドール反応

しかしながら、カルボン酸の酸化度を有する求核剤を用いた反応は、ラセミ反応においても例は多くなく、イソシアノ酢酸誘導体、ジアゾ酢酸エチル、マロン酸ハーフエステルなどの活性メチレン化合物や、ケテンシリルアセタールなどの予め活性化された化合物を求核剤として用いる例がほとんどである²⁰。(Figure 9)

¹⁹ (a) Wang, X.-J.; Zhao, Y.; Liu, J.-T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1343. (b) Hara, N.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1662. (c) Duangdee, N.; Harnying, W.; Rulli, G.; Neudörfel, J.-M.; Gröger, H.; Berkessel, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11196. (d) Zheng, Y.; Xiong, H.-Y.; Nie, J.; Hua, M.-Q.; Ma, J. A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4308. (e) Kokotos, C. G. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1131. (f) Lin, J.; Kang, T.; Liu, Q.; He, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 949. (g) Zong, H.; Huang, H.; Bian, G.; Song, L. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11768. (h) Yang, W.; Cui, Y.-M.; Zhou, W.; Li, L.; Yang, K.-F.; Zheng, Z.-J.; Lu, Y.; Xu, L.-W. *Synlett* **2014**, 25, 1461. (i) Lutete, L. M.; Miyamoto, T.; Ikemoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1220. (j) Jing, Z.; Bai, X.; Chen, W.; Zhang, G.; Zhu, B.; Jiang, Z. *Org. Lett.* **2016**, 18, 260.

²⁰ (a) Soloshonok, V. A.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1055. (b) Soloshonok, V. A.; Kacharov, A. D.; Ishikawa, K.; Nagashima, N.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3470. (c) Cui, H.-F.; Wang, L.; Yang, L.-J.; Nie, J.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8470. (d) Li, X.-J.; Xiong, H.-Y.; Hua, M.-Q.; Nie, J.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 2117. (e) Song, J. J.; Tan, Z.; Reeves, J. T.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1013. (f) Song, J.

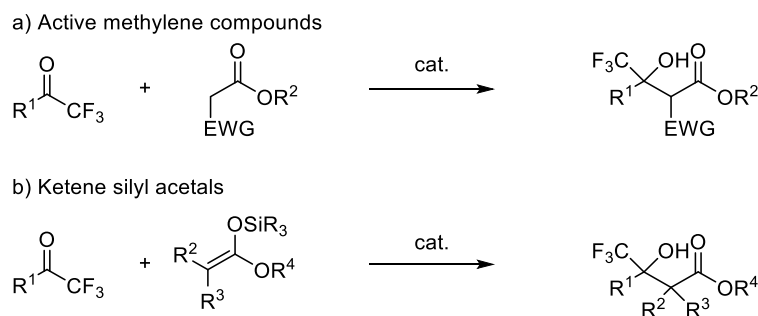
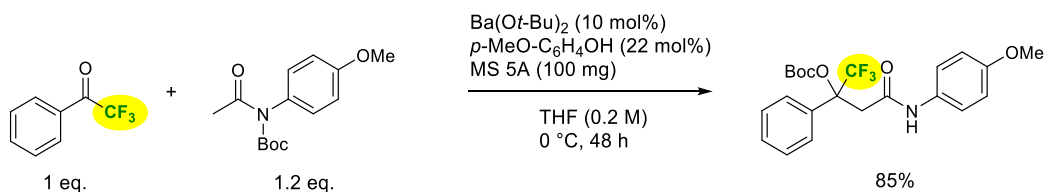


Figure 9 カルボン酸誘導体とトリフルオロメチルケトンのアルドール反応

数少ない単純なカルボン酸誘導体を用いた例としては、小林らが報告しているバリウム塩を触媒として用いる反応が挙げられる²¹。本手法では *N*-Boc アセトアニリドを求核剤として用いても、 α,α,α -トリフルオロメチルアセトフェノンに対するアルドール反応が収率よく進行している。



Scheme 1 アセトアニリドを求核剤としたトリフルオロメチルケトンのアルドール反応

しかし実施例が報告されているのはこの基質のみであり、適用範囲は不明である。加えて生成物のアルコール部には Boc 基が存在しているので、その脱保護も必要であるという点において、本手法はまだ改善の余地があると言える。

2.1.2 カルボン酸選択的アルドール反応および Mannich 型反応

カルボン酸もまた NSAIDs や抗生物質などの医薬品や天然に見出される生理活性物質において幅広くみられる官能基である²²。したがって、複雑な構造を有するカルボン酸を効率的に合成する手法の開発は創薬の現場において重要であるといえる。

J.; Tan, Z.; Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 877.
(g) Chintareddy, V. R.; Wadhwa, K.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8118.

²¹ Saito, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8704.

²² (a) Rao, P. P. N.; Kabir, S. N.; Mohamed, T. *Pharmaceuticals*. **2010**, *3*, 1530. (b) von Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Häbich, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072.

有機合成の観点において、カルボン酸は極めて酸性度の高い OH 基を有するため、複雑な分子の構築においては、望まぬ副反応を抑制するべくエステルなどの保護された形で取り扱うことが一般的である。しかしながら、その高い反応性を逆手に取ることで、カルボン酸選択的な変換を行うことも研究されてきた。ボラン(BH_3)による還元反応²³は信頼性の高い反応として頻用されるほか、近年ではカルボン酸を配向基とする位置選択的 C-H 官能基化反応²⁴なども報告されている。

加えて当研究室では、ボランを用いたカルボン酸選択的アルドール反応²⁵と触媒的不斉 Mannich 反応²⁶を報告している。カルボン酸にボランを反応させると、最も酸性度の高い OH 基との反応が選択的に進行し、水素の発生を伴いながらアシロキシボラン中間体を生じる。この中間体の α 位プロトンは、ホウ素の Lewis 酸性により酸性度が元のカルボン酸よりも高められている。そのため DBU などの温和な塩基で脱プロトン化され、化学選択的にカルボン酸エノラートを生成できる。この際、*N*-スルホニルアミノ酸誘導体などホウ素と共有結合する化合物を共存させておくことで、ホウ素原子の電子求引能を向上させて反応性を高めたり、エノラートの近傍に不斉反応場を構築したりすることも可能である。(Figure 10)

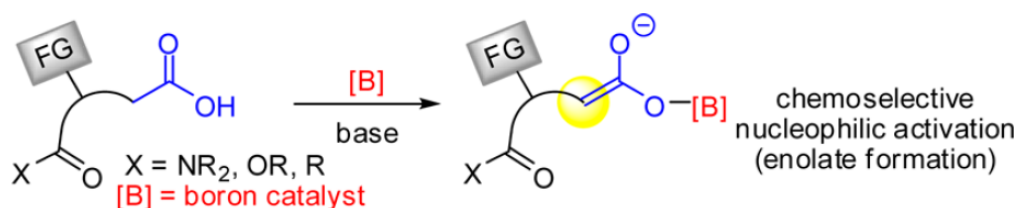


Figure 10 ホウ素触媒によるカルボン酸求核剤の活性化

こうして発生させたカルボン酸求核剤に対し、求電子剤として種々のアルデヒドを作用させると、立体選択的なアルドール反応が進行し、良好な収率、かつ高立体選択的に付加体を与える。本反応はボランによる活性化がカルボン酸特異的であること、用いる塩基が温和なものであることから、同一分子内にエステルやアミドなど、本来カルボン酸よりも

²³ Burkhardt, E. R.; Matos, K. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617.

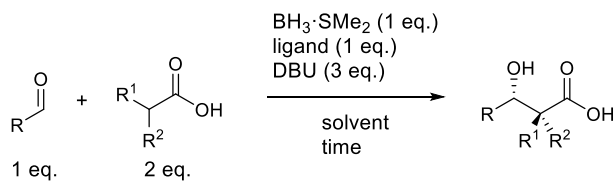
²⁴ (a) Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767. (b) Rosen, B. R.; Simke, L. R.; T huy-Boun, P. S.; Dixon, D. D.; Yu, J.-Q.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7317.

²⁵ Nagai, H.; Morita, Y.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2276.

²⁶ Morita, Y.; Yamamoto, T.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7075.

α 位プロトンの酸性度が高い置換基が共存していても、アルドール反応はカルボン酸の α 位で選択的に進行するという特徴を有している²⁷。(Table 1)

Table 1 ホウ素触媒によるカルボン酸を求核剤としたアルドール反応

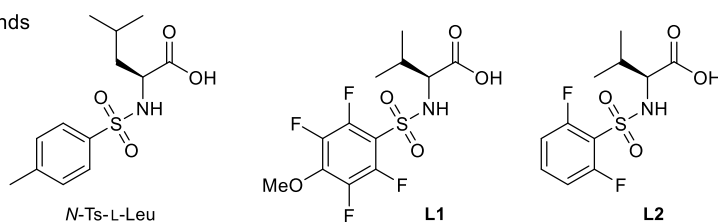


Condition A: ligand = *N*-Ts-L-Leu, solvent = toluene, time = 5 h
 Condition B: ligand = **L2**, solvent = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$, time = 12 h

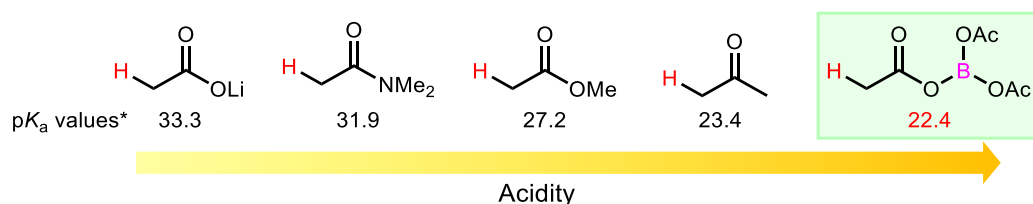
| R | Ph | $\text{BzO}(\text{CH}_2)_3$ | Ph | $\text{BzO}(\text{CH}_2)_3$ | Ph | $\text{BzO}(\text{CH}_2)_3$ | Ph |
|------------------------|------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|------|
| condition ^a | A | B | A ^b | B | B ^c | B ^d | A |
| yield | 80% | 71% | 92% | 73% | 59% | 48% | 91% |
| syn/anti | 10/1 | 7.1/1 | 10/1 | 6.5/1 | 6.3/1 | 1.6/1 | 12/1 |

a) General reaction conditions: aldehyde (0.30 mmol), carboxylic acid (0.60 mmol), $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.30 mmol), ligand (0.30 mmol), DBU (0.90 mmol), solvent (1.0 mL), room temperature. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of crude mixture of 3. Isolated yield was determined after conversion of the aldol products into methyl esters by TMSCHN_2 . b) 2.0 mL of toluene were used. c) 2.5 equiv of DBU (0.75 mmol) were used. d) **L1** (0.30 mmol) was used as a ligand.

Structure of Ligands



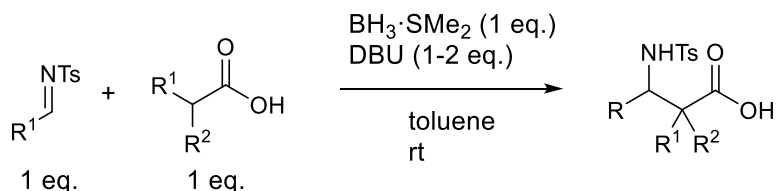
求電子剤としてアルデヒドの代わりに *N*-トシルイミンを用いると、Mannich 型の反応も実現可能である。この例ではボランの触媒化が可能であり、カルボン酸に対し 10 mol%



²⁷ *Calculated by Jaguar v7.9 pK_a module (B3LYP/aug-cc-pVTZ(-f), Schrödinger, LCC, New York, NY, 2012)

のボランを用いるのみで望む反応が進行する。アルドール反応と同様に基質適用範囲も広く、様々な置換基を有する基質を用いることが可能である。(Table 2)

Table 2 ホウ素触媒によるカルボン酸を求核剤とした Mannich 反応



Products:

| $\begin{array}{c} \text{NHTs} \text{ O} \\ \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OH} \\ \text{R} \text{ } \vdots \end{array}$ | yield, syn/anti | $\begin{array}{c} \text{NHTs} \text{ O} \\ \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OH} \\ \text{Ar} \text{ } \vdots \\ \text{R} \end{array}$ | yield, syn/anti |
|---|-----------------|--|-----------------|
| R = 4-Cl-C ₆ H ₄ | 85%, 1/11 | Ar = 4-Cl-C ₆ H ₄ - | |
| 4-OMe-C ₆ H ₄ | 90%, 1/8.8 | R = -(CH ₂) ₂ CONMe ₂ | 84%, >1/20 |
| thienyl | 74%, 1/8.4 | -(CH ₂) ₂ CO ₂ Me | 86%, 1/10 |
| <i>t</i> -Bu | 61%, 1/15 | -(CH ₂) ₂ C(=O)Me | 79%, 1/19 |
| <i>c</i> -Pr | 71%, 1/1.0 | -(CH ₂) ₃ OBn | 62%, 1/10 |
| Ph-CH=CH- | 77%, 1/4.8 | -CH ₂ -C≡CH | 79%, 1/1.7 |
| | | -OMe | 92%, 1/4.3 |
| | | -3-indolyl ^a | 87%, 1/3.2 |

^aTHF was used as solvent.

本反応は次のような機構で進行すると考えられる。すなわち、ホウ素によって活性化されたカルボン酸求核剤がイミンへ求核付加したのち、生成物と原料カルボン酸との間でホウ素原子の交換が起こり、触媒サイクルが回転するというものである。(Figure 11)

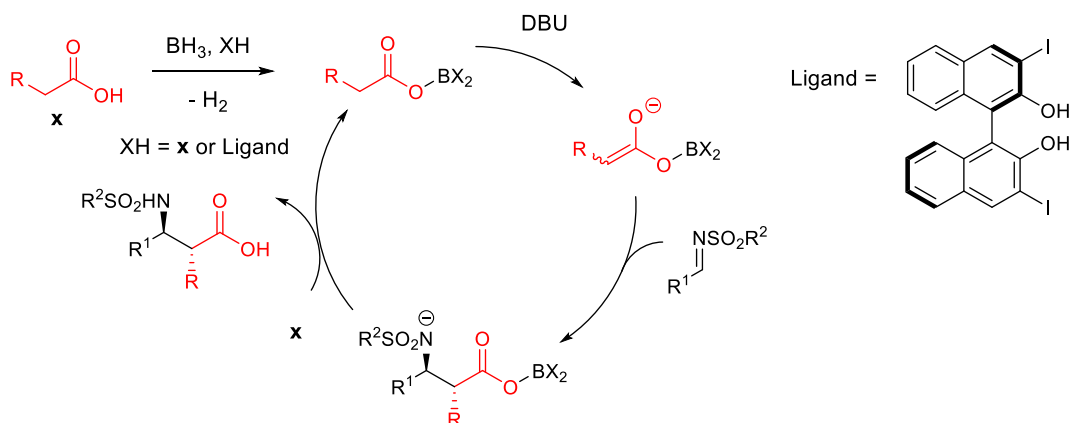


Figure 11 ホウ素触媒によるカルボン酸を求核剤とした Mannich 反応の推定機構

アルドール反応の場合に当量のホウ素を必要とするのは、生成物である β -ヒドロキシカルボン酸がホウ素に強く配位しボレート種を形成し、原料カルボン酸との交換を阻害しているためと考えられる。Mannich 反応の系では、B-N 結合が B-O 結合よりも弱く²⁸、加えて窒素原子上にかさ高い置換基を有するため、生成した β -アミノ酸誘導体のボレート形成が可逆となる。それにより本系においてはホウ素の触媒化が可能であったものと考えられる²⁹。(Figure 12)

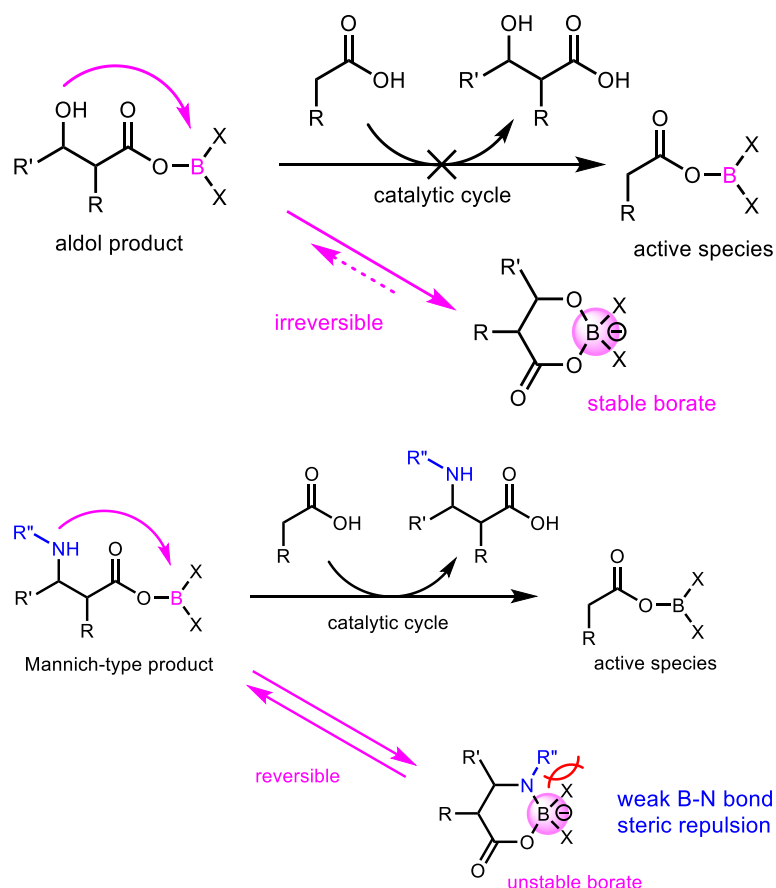


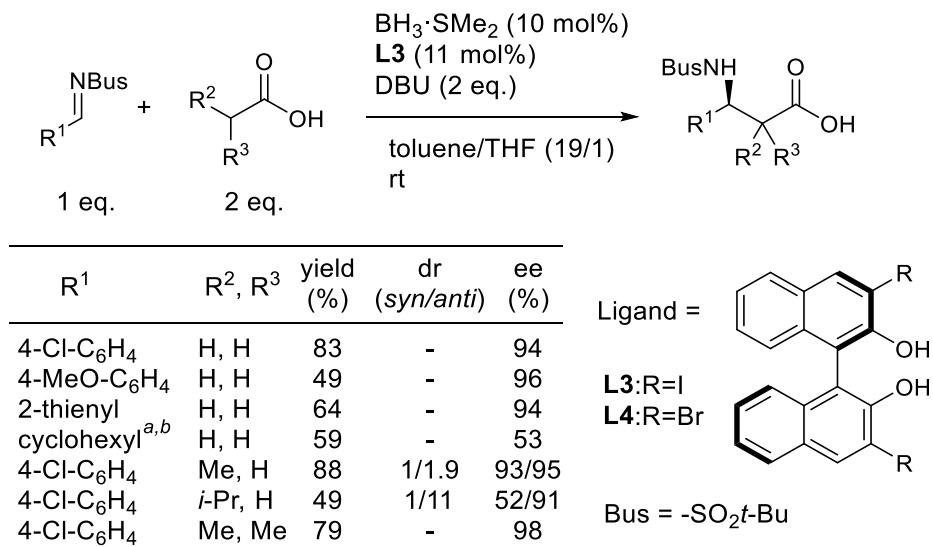
Figure 12 アルドール反応と Mannich 反応の差異

さらに、反応系に光学活性なリガンドを加えることで、Mannich 反応の不斉化も達成している。ホウ素上に二座で配位する BINOL 誘導体をリガンドとして用いることで、高い化学収率と 90% ee を超える高いエナンチオ選択性を実現している。(Table 3)

²⁸ The bond energy in the gaseous diatomic species BO is 808.8 ± 20.9 kJ/mol and BN is 389 ± 21 kJ/mol. (CRC Handbook of Chemistry and Physics 81st edition, edited by Lide, D. R., CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 2000.)

²⁹ 森田雄也 東京大学大学院博士論文, 2016.

Table 3 ホウ素触媒によるカルボン酸のエナント選択的 Mannich 反応



^a20 mol % of BH₃·SMe₂ and 22 mol % of L4 were used. ^bA Ts-protected imine was used instead of a Bus-protected imine.

以上のように、ホウ素を活性化剤としたカルボン酸の直接的変換反応は、幅広い基質適応範囲を有しており、生物活性物質に多く見られる構造であるβ-ヒドロキシカルボン酸やβ-アミノ酸を一段階で合成できる、非常に有用な反応であると言える。

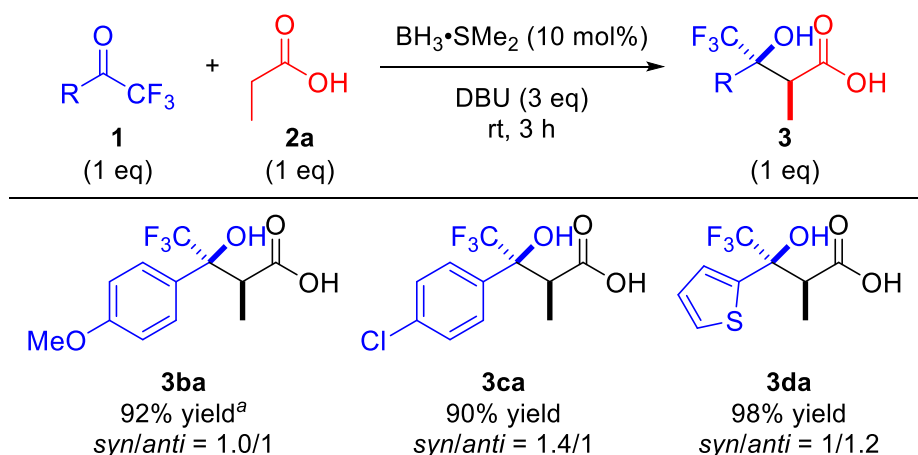
2.1.3 ホウ素触媒によるカルボン酸とトリフルオロメチルケトンのアルドール反応

先述の通り、トリフルオロメチル基を有する3級アルコール部とカルボン酸部を有する化合物は、新規医薬候補化合物の創製において魅力的であると考えられる。このような化合物を簡便に合成する手法として、当研究室のホウ素によるカルボン酸選択的な活性化法が応用可能であると考えた。

先任者により、α,α,α-トリフルオロアセトフェノン **1** とプロピオン酸 **2a** との間で、望むアルドール反応が収率よく進行することが確かめられている³⁰。(Table 4) この変換反応は、トリフルオロメチルケトンに対しカルボン酸を直接求核付加させた初の報告例である。

³⁰ 長井秀興 東京大学大学院修士論文, 2016.

Table 4 先任者によるトリフルオロメチルケトンとのアルドール反応



Isolated yield was determined after conversion of the products into methyl esters by TMSCHN_2 . Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis. ^aReaction was stirred for 12 h.

本反応では、アルデヒドを求電子剤とした場合とは異なり、カルボン酸に対して 10 mol%のボランを加えるのみで反応が進行している。これは生成物が立体的にかさ高い 3 級アルコールであり、アルデヒドを求電子剤とした場合に生じて触媒回転を阻害していたボレート形成が相対的に不利となり、原料カルボン酸との交換が可能となったためと考察されている。(Figure 13)

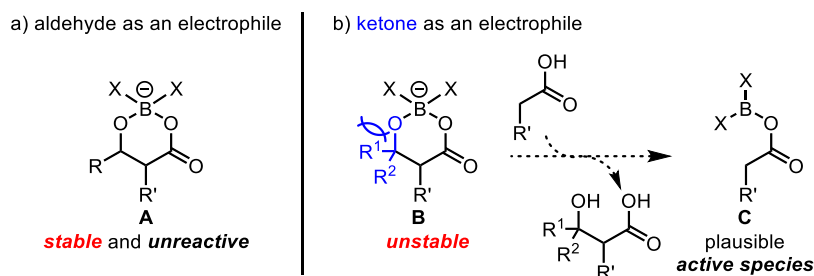


Figure 13 アルデヒドが求電子剤の場合との違い

この反応では収率よく目的物が得られているが、ジアステレオ選択性については改善の余地を残している。先任者の条件は触媒としてボランのみを用いる単純な条件であるので、ホウ素源の変更やなんらかの添加剤を加えるなどの方法により、さらなる改善が可能であることが期待できる。そこで、本反応の有用性をさらに高めるべく最適条件の探索に着手することとした。

2.2 本論

2.2.1 アルドール反応の最適条件探索

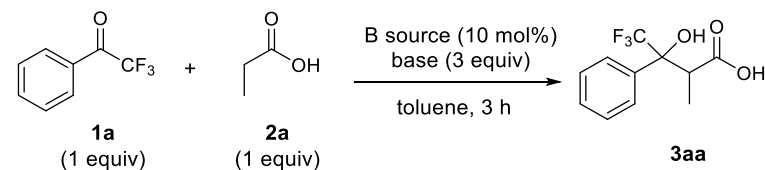
はじめに、最適な塩基と触媒として用いるホウ素源の探索を行うこととした。 α,α,α -トリフルオロアセトフェノン **1a** とプロピオン酸 **2a** を基質とし、10 mol%のホウ素源と3当量の塩基を加え、トルエン中室温で3時間反応させたのち、 ^1H NMRにより収率とジアステレオ比を決定することで結果を比較した。(Table 5)

塩基としては DBU を用いた場合のみ反応が進行した(Entry 1-2)。塩基が1当量の場合(Entry 1)でも86%と比較的高い収率で目的物が得られたが、DBUを3当量に増量するとほぼ定量的に目的物が得られた(Entry 2)。一方、DBUより塩基性が弱い3級アルキルアミン(Entry 3-4)や無機塩基(Entry 5-6)では目的物は全く得られなかった。

最適な塩基が決定できたので、続いてホウ素源の探索を行った。 BCl_3 は BH_3 と同程度の反応性を示したが(Entry 8)、 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ では全く反応が進行しなかった(Entry 7)。本反応はホウ素上に原料カルボン酸が配位したアシロキシボランの生成を鍵としているが、B-F、B-Cl、B-Oそれぞれの結合エネルギー³¹を比較すると、B-F結合はB-O結合より安定であり、 BF_3 ではこの鍵中間体の形成が起こらなかったためと考えられる。 $\text{B}(\text{OMe})_3$ も同様に全く反応が進行しなかったが、これもメトキシ基とカルボン酸の交換が起こらなかったことによるものと推測される(Entry 9)。ピナコールボラン、カテコールボランやフェニルボロン酸などのホウ素試薬では、アシロキシボランの形成は起きるものと予想されるが、これらもいずれも目的物を得ることはできなかった(Entry 10-12)。このことから、アシロキシボランのホウ素上の置換基もアルドール反応の反応性に大きく影響していることが示唆される。以上の検討より、 $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ と DBU を用いる条件が最適であるものとわかった。

³¹ Bond enthalpies of B-F (BF_3), B-Cl (BCl_3), and B-O ($\text{B}(\text{OMe})_3$) were 644.3, 442.3, and 519.3 kJ/mol respectively. Holbrook, J. B.; Smith, B. C.; Housecroft, C. E.; Wade, K. *Polyhedron*, **1982**, *1*, 701.

Table 5 塩基とホウ素源の探索



| entry | B source | base | yield (%) ^a | syn/anti |
|----------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------|----------|
| 1 ^b | BH ₃ ·SMe ₂ | DBU | 86 | 4.0/1 |
| 2 | BH ₃ ·SMe ₂ | DBU | 99 | 2.1/1 |
| 3 | BH ₃ ·SMe ₂ | NEt ₃ | 0 | - |
| 4 | BH ₃ ·SMe ₂ | <i>i</i> Pr ₂ NEt | 0 | - |
| 5 | BH ₃ ·SMe ₂ | K ₂ CO ₃ | 0 | - |
| 6 | BH ₃ ·SMe ₂ | Cs ₂ CO ₃ | 0 | - |
| 7 | BF ₃ ·Et ₂ O | DBU | 0 | - |
| 8 | BCl ₃ | DBU | 96 | 1.6/1 |
| 9 | B(OMe) ₃ | DBU | 0 | - |
| 10 | pinBH | DBU | 0 | - |
| 11 | catBH | DBU | 0 | - |
| 12 | PhB(OH) ₂ | DBU | 0 | - |

(a) Yield was determined by ¹H NMR analysis using tBuOMe as an internal standard. (b) 1 equiv of DBU was used.

2.2.2 リガンド添加の検討

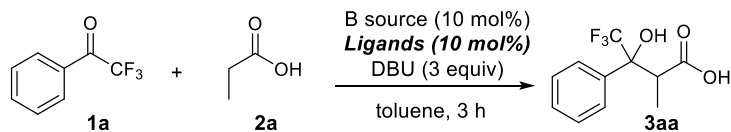
最適なホウ素源と塩基が決定できたので、次にジアステレオ選択性の向上を目指してさらなる検討を行った。先述のホウ素触媒による Mannich 反応では、キラルリガンドの添加により付加の面選択性が制御され、高いエナンチオ選択性で目的物が得られている。このことから、トリフルオロメチルケトンとのアルドール反応においても、同様にリガンドによる立体制御が可能であるのではないかと考えた。

リガンドの添加は選択性向上のみならず、反応性の向上も可能であるものと見込める。アルデヒドへのアルドール反応において、*N*-トシルアミノ酸誘導体などをリガンドとして添加することにより、反応性が向上するという結果が報告されている。これはリガンドの電子求引能によりホウ素上の電子密度が低下し、ホウ素上に結合した原料カルボン酸の α 位プロトンの酸性度がさらに高まることで、リガンドがない時と比べて塩基による脱プロトン化がさらに促進されたことによるものと推定される。トリフルオロメチルケトンとのアルドール反応においては、単純な基質に対しては既に十分な反応性が確保できているが、さらなる反応性向上により基質一般性の拡大につながることも期待できる。

以上の仮説をもとに、アルドール反応と Mannich 反応で良好な成績を収めた各種リガンドを添加して実際に反応を行った。(Table 6)

BINOL 系リガンドを用いた場合は反応性が著しく低下し、目的物が全く得られないか低収率にとどまった(Entry 2-3)。アルデヒドとのアルドール反応で最も良い成績を収めた *N*-アリールスルホニルアミノ酸類はおおむね良好な反応性を示したものの、スルホニル基の電子求引能を種々調節しても収率が無リガンドの条件を下回り、また、アミノ酸残基のかさ高さを変更しても立体選択性が大きく変化することはなかった(Entry 4-9)。その他複数の二座配位子を検討したが、*N*-Ts-アミノフェノール(Entry 10)とフタル酸(Entry 11)の場合に中程度の収率、無リガンドと同程度の立体選択性で目的物が得られた以外は、目的物が全く得られなかった(Entry 12-14)。

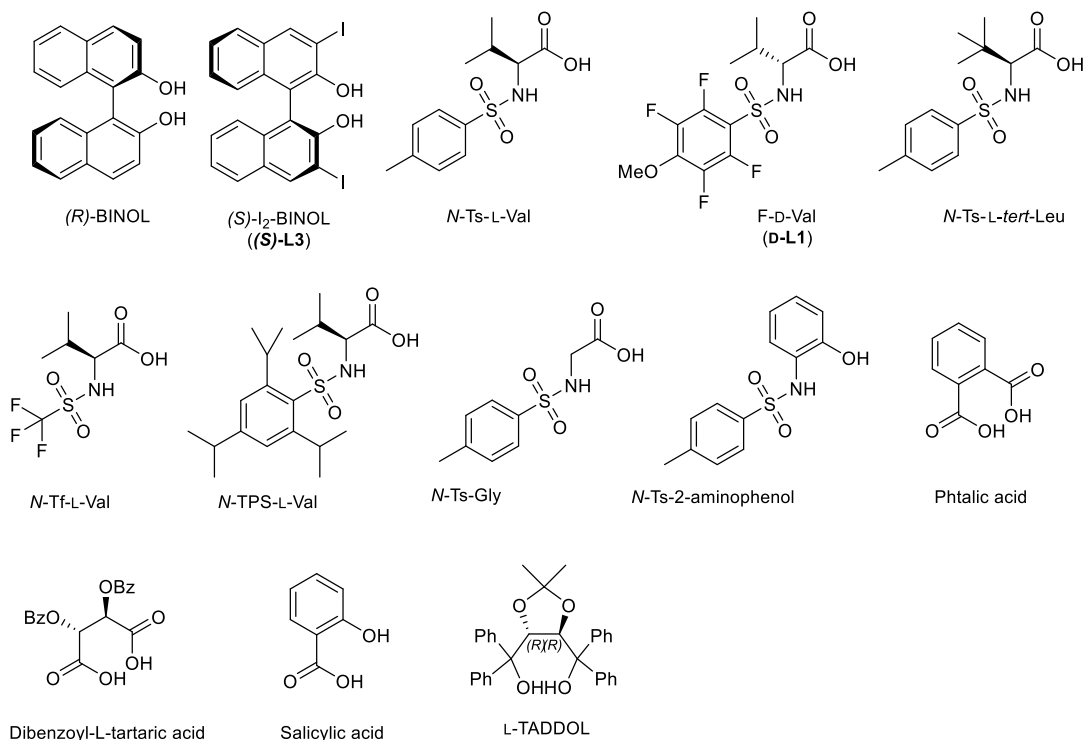
Table 6 リガンド添加の検討



| entry | Ligand | yield (%) ^{a)} | syn/anti |
|-------|---------------------------|-------------------------|----------|
| 1 | None | 99 | 2.1/1 |
| 2 | (R)-BINOL | 0 | - |
| 3 | (S)-I ₂ -BINOL | 36 | 2.3/1 |
| 4 | N-Ts-L-Val | 79 | 1.2/1 |
| 5 | F-D-Val | 85 | 1.1/1 |
| 6 | N-Ts-L-tert-Leu | 88 | 1.4/1 |
| 7 | N-Tf-L-Val | 13 | 1.8/1 |
| 8 | N-TPS-L-Val | 79 | 1.5/1 |
| 9 | N-Ts-Gly | 8 | 2.6/1 |
| 10 | N-Ts-2-aminophenol | 78 | 1.7/1 |
| 11 | Phthalic acid | 40 | 2.4/1 |
| 12 | Salicylic acid | 0 | - |
| 13 | Dibenzoyl-L-tartaric acid | 0 | - |
| 14 | L-TADDOL | 0 | - |

a) Yield was determined by ¹H NMR analysis using tBuOMe as an internal standard.

Structure of Ligands

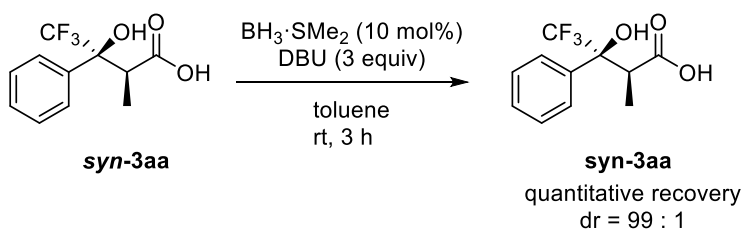


以上のように、今回用いたリガンドでは、残念ながら反応性と立体選択性の向上は実現できなかった。

立体選択性が向上できなかった理由については、今回用いたリガンドでは立体制御に必要な反応場を適切に形成できなかったためであると考察している。目的物のカルボン酸α

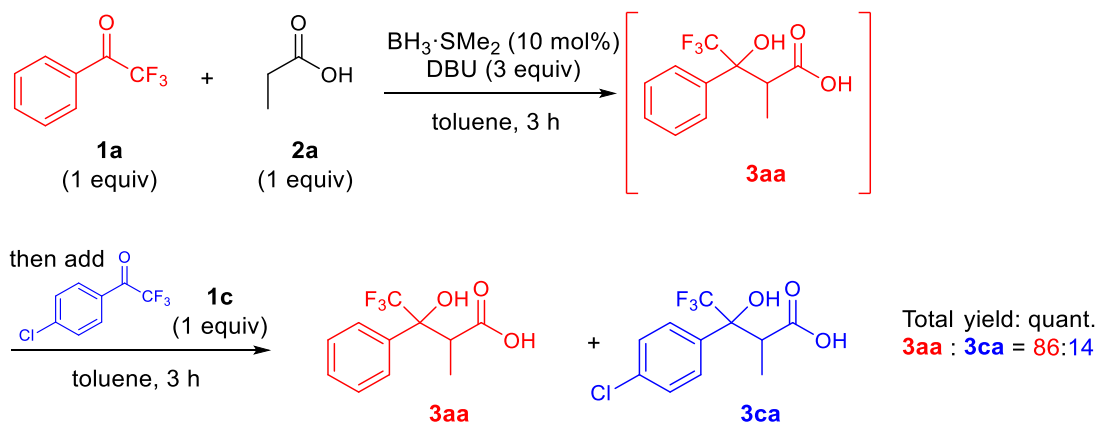
位がエピメリ化する可能性、またはアルドール反応が可逆であることにより、生成物のジアステレオ比が熱力学的に決定されている可能性も考えられるが、これらについては以下の実験結果からその寄与は高くないものと考察している。

はじめに、**3aa** のジアステレオマーを分離し、ほぼ純粋な *syn* 体(**syn-3aa**)を得た。これを出発物質としてアルドール反応と同じ条件に付したところ、**syn-3aa** は定量的に回収され、反応の前後でジアステレオ比はほとんど変化していなかった。このことより、反応条件下で生成物のカルボン酸 α 位不斉点はエピメリ化しないことが確認された。(Scheme 2)



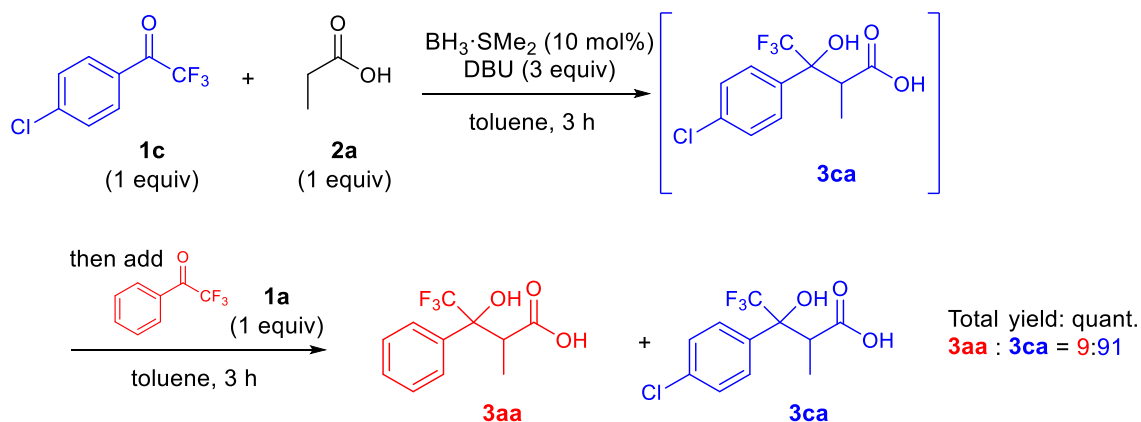
Scheme 2 反応条件におけるエピメリ化の有無

次に、通常通りアルドール反応を実施したのち、初めに用いたケトンと同程度の反応性を有する別のケトンを反応系に添加する実験を行った。もしアルドール反応が可逆であり逆反応が進行しているのであれば、付加反応が再度進行する際に後から添加したケトンとの縮合が競合するので、異なるケトン側置換基を有する二つの化合物の混合物を与えるはずである。**1a** とプロピオン酸 **2a** をホウ素触媒と塩基の存在下室温 3 時間で反応させたのち、4'-Chloro-2,2,2-trifluoroacetophenone **1c** を添加してさらに室温で 3 時間攪拌した。すると、**1a** 由来の **3aa** と **1c** 由来の **3ca** が 86:14 の比で混合したものが得られた。(Scheme 3)



Scheme 3 Shuffling Experiment (1)

ケトン添加の順序を入れ替え、はじめに **1c** とプロピオン酸を反応させておいたのちに **1a** を添加したところ、得られた生成物は **3aa:3ca**=9:91 の混合物となった。(Scheme 4)



Scheme 4 Shuffling Experiment (2)

これらの結果より、アルドール反応は部分的には可逆であるものの、その寄与は限定的であることが示唆された。したがって、本反応のジアステレオ選択性は、熱力学的支配ではなく、付加の際の置換基同士の立体反発によって kinetic に決定されているものと推測される。

今回の検討で用いたリガンドでは立体選択性の向上は叶わなかったが、適切な反応場を形成できるリガンドをデザインできれば、ジアステレオ選択性の向上や、ひいてはエナンチオ選択的反応への発展も理論的には可能であるものと予想されるので、今後検討していくべき課題であると考ええる。

2.2.3 基質一般性

立体選択性に課題を残すものの、カルボン酸を直接求核剤として用い、トリフルオロメチルケトンとのアルドール反応を行う条件を見出せたので、基質の一般性について確認することとした。(Figure 14)

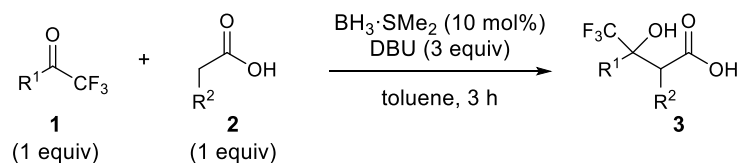
前任者の手により、既に以下の基質に対しては問題なく反応が進行することが確認されている。すなわち、ベンゼン環上に電子求引性、供与性の置換基を有するケトン、あるいはチオフエン環を有するケトンを用いても、無置換フェニル基を有する基質と同様の収率・選択性で付加体 **3ba**、**3ca**、**3ea** を与える。カルボン酸側についても、分子内にケトンやエステル、アミド基など、 α 位にプロトンの酸性度がカルボン酸のそれよりも高い部分構造を有する基質においても、反応条件の微調整は必要なものの、総じて良好な収率で、

カルボン酸 α 位選択的に目的物 **3ad**、**3ae**、**3af** を与えた。インドメタシンやトリアセチルコール酸のような複雑な構造を有するカルボン酸でも問題なく反応が進行し **3ah**、**3ai** が得られた。

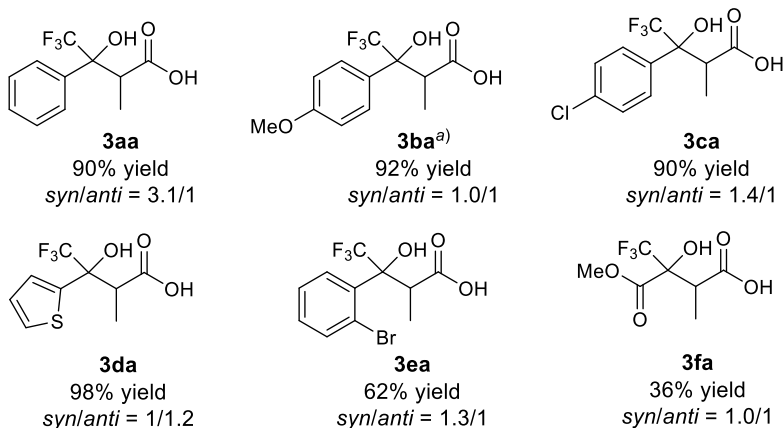
以上の基質に加え、今回筆者は以下のような基質に対しても本条件を適用した。

ケトンについては、オルト位に比較的高いプロモ基を有する **1e** を用いても、若干の収率低下は見られたものの、中程度の収率で目的物を与えることを見出した。またメトキシカルボニル基が直結したトリフルオロピルビン酸エステル **1f** では反応系が若干複雑化する傾向が見られたものの、付加体 **3fa** を 36%の収率で得ることができた。

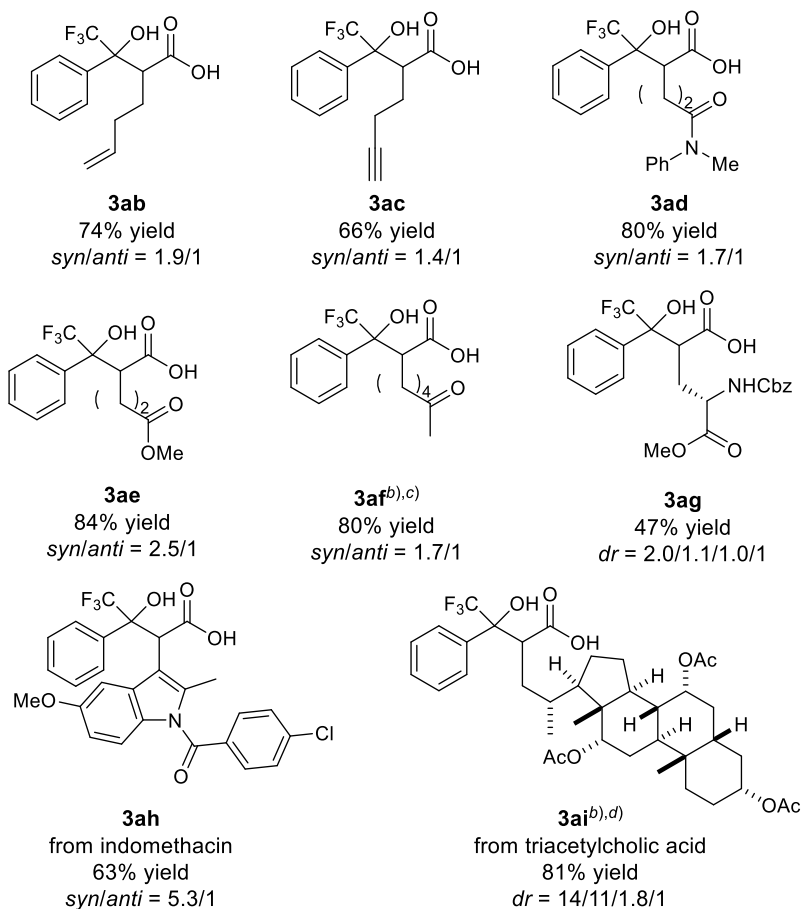
カルボン酸については、分子内にアルケン、アルキン部を有する **2b**、**2c** も、ヒドロホウ素化を伴うことなく良好な収率でアルドール付加体を与えた。Cbz-Glu-OMe(**2g**)のようなアミノ酸誘導体も、側鎖のカルボン酸部選択的に反応が進行し、中程度の収率で付加体を与えた。



Scope of trifluoromethyl ketones



Scope of carboxylic acids



Isolated yield was determined after conversion of the aldol products into methyl esters by TMSCHN₂.
 a) Reaction time was 12 h. b) 33 mol% of BH₃·SMe₂ was used. c) 2 equiv of DBU was used. d) Diastereomeric ratio was determined by HPLC analysis.

Figure 14 アルドール反応の基質適用範囲

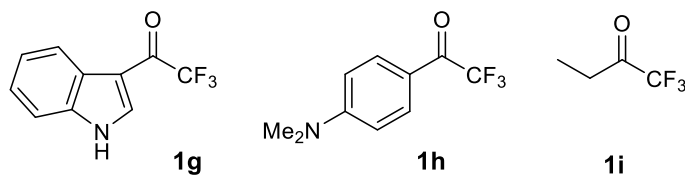
一方、基質一般性には限界もあることがわかった。(Figure 15) インドリル基やジメチルアミノフェニル基を有するケトン(**1g**, **1h**)では目的物が全く得られなかった。これはおそらく基質ケトンがホウ素原子に配位して反応を阻害するためであると考えている。また 1,1,1-トリフルオロ-2-ブタノン **1i** のような脂肪族ケトンでは、トリフルオロメチル基の影響で α 位プロトンの酸性度が高まっており、こちらのエノラート化も進行してしまうためか、目的物は全く得られなかった。

カルボン酸についても、酢酸 **2k** は反応が進行しなかった。このほか α 位にかさ高い置換基を有する **2l** や **2m**、 α 位にヘテロ原子が置換した **2n**、**2o** なども、目的物は全く得られず原料がほぼ定量的に回収された。さらに、**2p** のようなジカルボン酸も適用できないことがわかった。トルエン中では基質-ホウ素複合体が析出したため、THF に溶媒を変更したが同様に目的物は得られず、また基質が 2 座配位子として働くことを防ぐため、添加剤としてホウ素に対して 1 当量の **L1** を加えても、やはり目的物を得ることはできなかった。

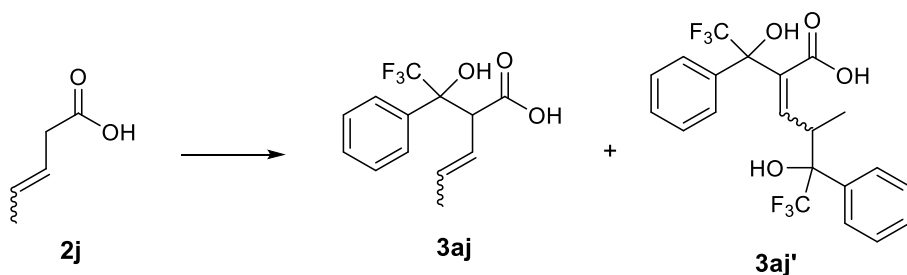
β, γ -不飽和カルボン酸である 3-ペンテン酸 (**2j**) の場合、望む付加反応は進行したが、 α 位に 1 回付加が起こった生成物、 α 位と γ 位で 2 回付加が起こったとおぼしき生成物、および二重結合の *cis/trans* が異性化したものなどを含む複雑な混合物を与えた。

Limitation of trifluoromethyl ketones

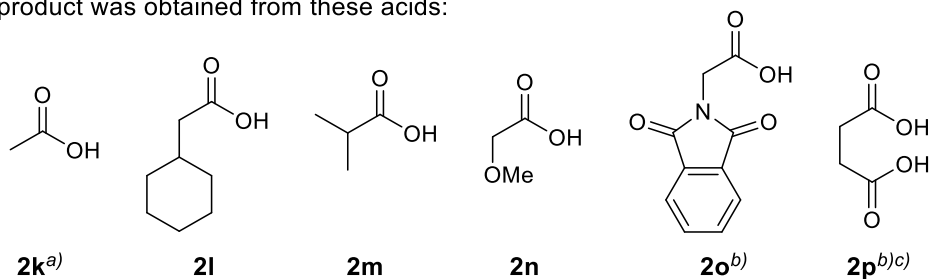
No product was obtained from these ketones:



Limitation of carboxylic acids



No product was obtained from these acids:



Isolated yield was determined after conversion of the aldol products into methyl esters by TMSCHN₂.
a) Reaction time was 12 h. b) Using THF as solvent was also not effective. c) Using 10 mol% F-D-Val ligand was also not effective.

Figure 15 アルドール反応の適用限界

2.3 小括、展望

以上のように、筆者はこのたび、ホウ素触媒によるカルボン酸とトリフルオロメチルケトンのアルドール反応について、以下のような条件が最適であると見出した。すなわち、10 mol%の $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ と 3 当量の DBU 存在下、カルボン酸とトリフルオロメチルケトンとを反応させると、高い収率でアルドール付加体を与える。基質適応範囲は、ケトン側については芳香族トリフルオロメチルケトンに概ね限定されるものの、カルボン酸側についてはある程度幅広く適応可能であり、ボランと反応しうるアルケン、アルキンやエステル、アミドなど他のカルボニル基が存在していても問題なく反応が進行する。

反応のジアステレオ選択性はさほど高くなく、この点については今後改善すべき余地として残されている。リガンド添加による選択性向上を試みたが、今回用いたリガンドでは

目的を達することはできなかった。しかしながら、簡単な反応機構解析のための実験により、反応のジアステレオ比は **kinetic** に決定されていることが示唆された。したがって、適切な反応場を構築できるリガンドを新たにデザインできれば、選択性が向上できる可能性も残されているものと思われる。

可能性の一つとして、一つのリガンドに二つのホウ素原子が配位できるような分子が挙げられる。(Figure 16) Mannich 反応のケースでは、カルボン酸の 2 つの酸素原子の両方に対してホウ素が配位したジボラエンジオラート**(B)**が真の求核種であるという反応機構が提唱されている²⁹。トリフルオロメチルケトンとのアルドール反応でもこの化学種が求核種として働いているのであれば、2 つのホウ素原子と同時に配位できる**(C)**のようなリガンドを用いれば、カルボン酸とより強固に結合し、より堅牢な反応場を構築できることが可能になるものと推測する。キラルなリガンドを用いれば不斉反応への応用も可能と見込まれ、本反応の有用性をより高めることができるものと期待する。

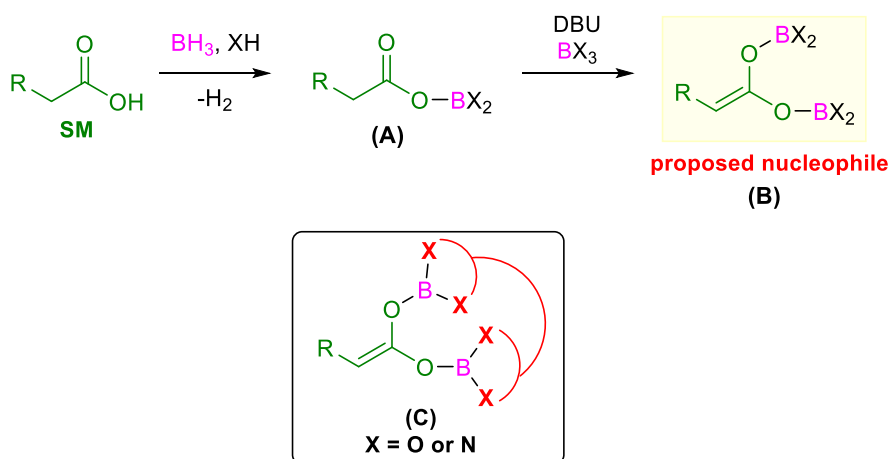


Figure 16 選択性向上のためのリガンドデザイン

3. 銅触媒を用いた無保護糖の立体選択的プロパルギル化を経由する 3 位置換シアル酸誘導体の短工程合成

3.1 背景

3.1.1 シアル酸とは

シアル酸は α -ケトカルボン酸構造を有する 9 炭糖の総称であり、原核生物から哺乳類に至る幅広い生物種において見いだされる化合物である^{32,33}。タンパク質の表面に結合した糖鎖の末端部に特に多く見られ、種々の重要な機能を担っている。特に糖-タンパク複合体の最も外側に位置することを利用した認識部位としての機能は重要で、細胞間の相互作用、病原体の感染やそれに対する免疫反応など生体内で起こるさまざまな過程に関与していることが知られている。

シアル酸類において最も代表的な化合物は *N*-アセチルノイラミン酸 (*N*-acetylneuraminic acid, 5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-ulosonic acid, Neu5Ac, **4**)である。Neu5Ac はヒトを含む脊椎動物から、昆虫、菌類、バクテリアまで幅広い動物種において最も多く見いだされるシアル酸誘導体である。このほか多数の類縁体が知られており、ヒト以外の哺乳動物に多く見られる *N*-グリコリルノイラミン酸 (Neu5Gc, **5**)、脊椎動物とバクテリアで見られる、ノイラミン酸のアミノ基がヒドロキシ基に置き換わった KDN (**6**)、グラム陰性菌や植物で検出され、8 炭素骨格を有する KDO (**7**)などが挙げられる。加えて、種々の位置のヒドロキシ基やアミノ基がアセチル基、メチル基、硫酸基、リン酸基などで修飾を受けたもの、また 1 位のカルボキシル基と分子内のヒドロキシ基がラク톤を形成した化学種など、現在までに約 50 種に上る類縁体が天然より単離されている。(Figure 17)

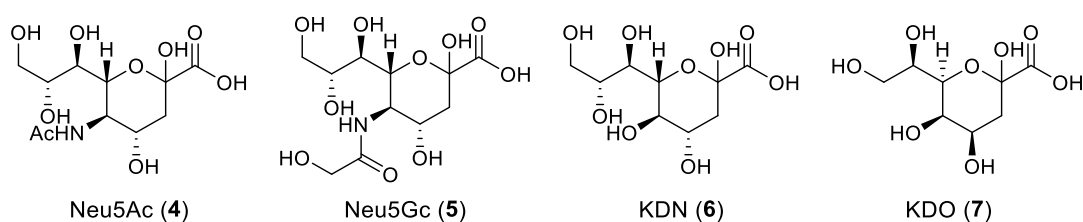


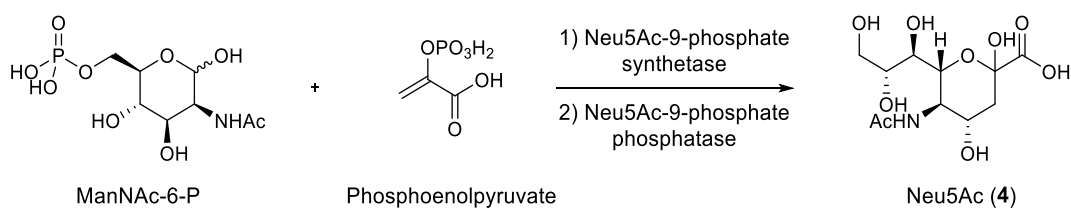
Figure 17 天然に見いだされるシアル酸誘導体

³² Angata, T.; Varki, A. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 439.

³³ Traving, C.; Schauer, R. *Cell. Mol. Life Sci.* **1998**, *54*, 1330.

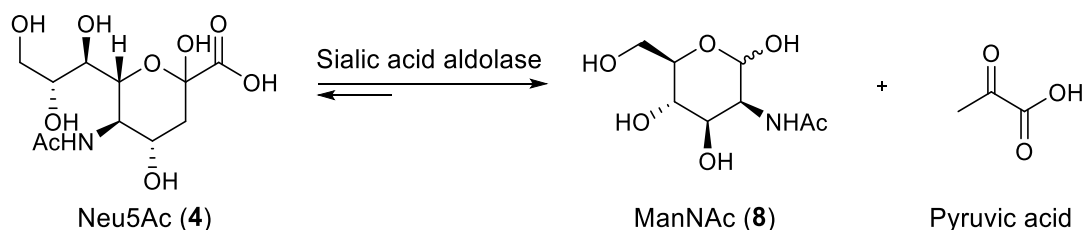
3.1.2 生合成経路、および酵素を利用した人工合成

前述の通り、シアル酸は連続する多数のヒドロキシ基と α -ケトカルボン酸部を有することを主な構造的特徴とする。生体内において、これら化合物は 6 炭糖ユニットに対し 3 炭素ユニットを求核攻撃させることで合成されている³³。Neu5Ac の場合、6 炭素ユニットには *N*-アセチルマンノサミン(ManNAc, **8**)、3 炭素ユニットにはピルビン酸等価体を用いられている。脊椎動物の系では、*N*-アセチルノイラミン酸-9-リン酸合成酵素の作用により *N*-アセチルマンノサミン-6-リン酸(ManNAc-6-P)とホスホエノールピルビン酸のアルドール反応が行われ、9 炭素骨格が構築される。そのうち *N*-アセチルノイラミン酸-9-リン酸ホスファターゼにより 9 位のリン酸基が除去され、Neu5Ac へと導かれる。アミノ基を持たない KDN や 8 炭素骨格を有する KDO も、それぞれマンノース、アラビノースを基質とする同様の経路により生合成されている。(Scheme 5)



Scheme 5 Neu5Ac (**4**)の生合成経路

上記の合成反応とは逆に、Neu5Ac の分解を行うシアル酸アルドラーゼ (*N*-アセチルノイラミン酸リアーゼ) という酵素も知られている³⁴。本酵素は Neu5Ac の C3-C4 位間の C-C 結合を切断し、ManNAc とピルビン酸に分解する反応を触媒する。(Scheme 6)



Scheme 6 シアル酸アルドラーゼによる Neu5Ac (**4**)の分解

本反応は可逆反応であるため、ManNAc あるいはピルビン酸のどちらかを過剰に供給すると平衡をシアル酸側に偏らせることができる。これを利用して、酵素を利用したシアル酸誘導体の人工合成が行われている。単離したアルドラーゼをアガロースゲルに固定化し、

³⁴ Fitz, W.; Schwark, J.-R.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3663.

反応終了後の酵素の分離と再利用を容易に行える手法³⁵や、ManNAc よりも安価な GalNAc を出発原料とし、酵素による ManNAc への異性化反応を同時に行う系も開発されるなど³⁶、Neu5Ac の大量供給に有用な反応である。原料の 6 炭糖に ManNAc 以外も利用可能であり³⁷、アルドール反応の立体選択性が若干低下する場合があるものの、4 炭糖³⁸、5 炭糖、さらには L-糖も許容されるため、幅広い置換様式を有するシアル酸誘導体を供給可能である。しかしながら、3 炭素ユニット側は基質適用範囲が極めて限定されており、ピルビン酸以外では末端のメチル基にフッ素原子が導入された 3-フルオロピルビン酸しか報告例が見られず^{39,40}、3 位の誘導化という点では課題が残っている。

3.1.3 シアル酸とその誘導体の全合成研究

酵素を用いず通常の有機合成の手法でシアル酸類を合成する試みも多数行われている⁴¹。

Danishefsky らのグループは、出発原料に ManNAc などの天然に存在する糖の誘導体を用いず、シアル酸のすべての炭素骨格と不斉点を合成的に構築する戦略により Neu5Ac の全合成を達成している⁴²。(Scheme 7) 彼らは官能基化されたアルデヒド **A** とジエン **B** の付加環化反応によるジヒドロピラン環の構築を鍵とした合成を行っている。 α -ケトカルボン酸構造は、ジエン **B** にあらかじめ導入しておいたフランを四酸化ルテニウムで開裂させ

³⁵ Auge, C.; David, S.; Gautheron, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4663.

³⁶ Steiger, M. G.; Mach-Aigner, A. R.; Gorschel, R.; Rosenberg, E. E.; Mihovilovic, M. D.; Mach, R. L. *Microbial Cell Factories* **2011**, 10, 102.

³⁷ (a) Kim, M.-J.; Hennen, W. J.; Swews, H. M.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6481. (b) Auge, C.; David, S.; Gautheron, C.; Veyrikres, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 26, 2439. (c) Auge, C.; Gautheron, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 859. (d) Auge, C.; David, S.; Gautheron, C.; Malleron, A.; Cavaye, B. *New J. Chem.* **1988**, 12, 733. (e) Auge, C.; Bouxom, B.; Cavaye, B.; Gautheron, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2217. (f) Schrell, A.; Whitesides, G. M. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1111. (g) Auge, C.; Gautheron, C.; David, S. *Tetrahedron* **1990**, 46, 201. (h) Gautheron-Le Narvor, C.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7816. (i) Liu, J. L.-C.; Shen, G.-J.; Ichikawa, Y.; Rutan, J. F.; Zapata, G.; Vann, W. F.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3901. (j) Lin, C.-H.; Sugai, T.; Halcomb, R. L.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10138. (k) David, S.; Malleron, A.; Cavaye, B. *New J. Chem.* **1992**, 16, 751. (l) Zhou, P.; Salleh, H. M.; Honek, J. F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 264. (m) Kragl, U.; Godde, A.; Wandrey, C.; Lubin, N.; Auge, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 119.

³⁸ Fitz, W.; Schwark, J.-R.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3663.

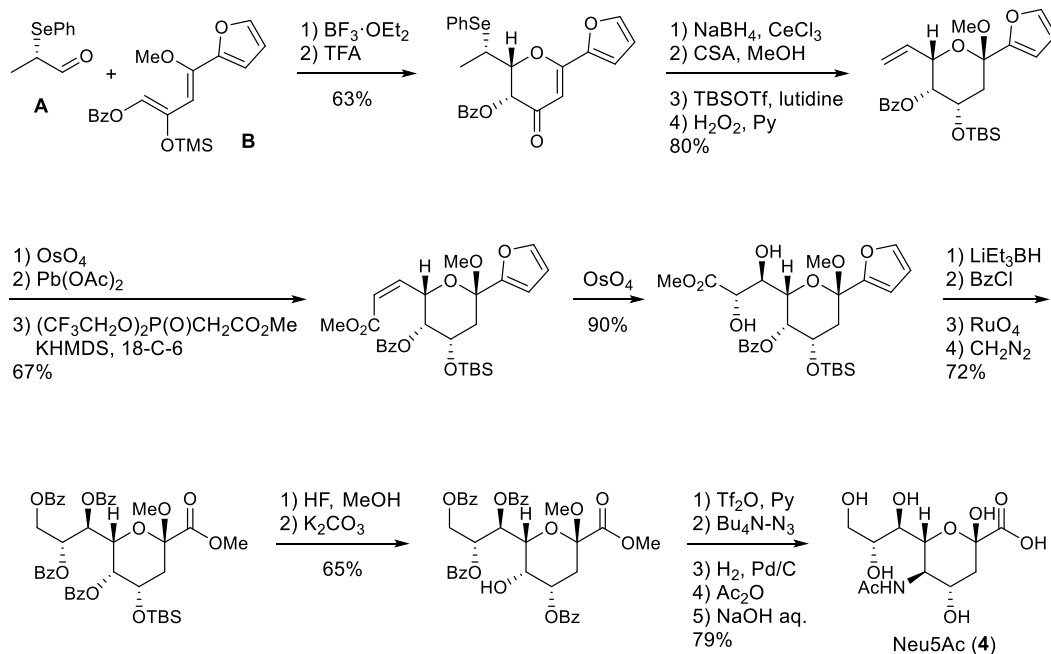
³⁹ Beliczey, J.; Kragl, U.; Liese, A.; Wandrey, C.; Hamacher, K.; Coenen, H. H.; Tierling, T. US Patent 6355453, **2002**.

⁴⁰ Watts, A. G.; Withers, S. G. *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 1581.

⁴¹ Hemeon, I.; Bennet, A. J. *Synthesis* **2007**, 13, 1899-1926.

⁴² Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2617-2618.

ることで構築している。しかし保護基の着脱を含めた官能基変換が煩雑であり、ジエンから 21 段階という長いステップ数を必要としている。



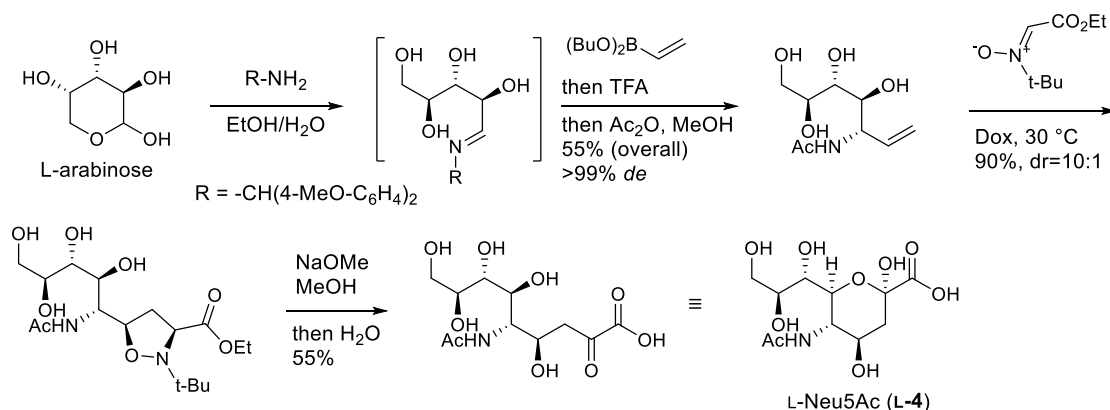
Scheme 7 Danishefsky らによる Neu5Ac(**4**)全合成

他のグループからも、糖以外の化合物を出発物とした、KDN などの類縁体を含む全合成の報告が複数なされているが、いずれも十数工程以上を要するものである⁴³。

出発物に糖を用いながらも、生合成とは無関係の戦略で全合成を達成している報告も知られている。Wong らのグループ⁴⁴は 5 炭糖である L-arabinose に対し、イミン形成を伴いながらビニルボロン酸ユニットを導入する Petasis 反応により 7 炭素ユニットを構築後、ニトロンとの 1,3-双極子付加環化反応により α -ケトカルボン酸部位となる 2 炭素ユニットを導入するという手法により、わずか 3 工程という短工程で L-Neu5Ac を得ることに成功している。(Scheme 8)

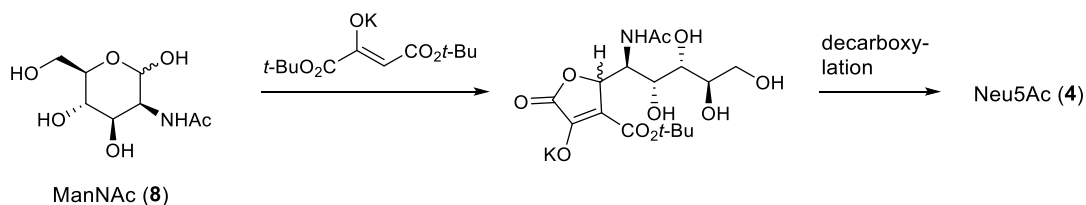
⁴³ Synthesis of Neu5Ac: (a) Haag-Zeino, B.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1197. (b) Takahashi, T.; Tsukamoto, H.; Kurosaki, M.; Yamada, H. *Synlett* **1997**, 1065. (c) Banwell, M.; De Savi, C.; Watson, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2251. Synthesis of KDN: (d) Banwell, M.; De Savi, C.; Watson, K. *Chem. Commun.* **1998**, 1189.

⁴⁴ Hong, Z.; Liu, L.; Hsu, C.-C.; Wong, C.-H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7417-7421.



Scheme 8 Wong らによる Neu5Ac(**4**)全合成

ManNAc に対しピルビン酸のシントンを求核攻撃させるという、生合成経路を模倣した戦略での全合成も多く知られている。最初期の例として知られているのは、Kuhn, R. と Baschang, G. のグループが報告している手法である⁴⁵。(Scheme 9) 彼らは ManNAc に対し di-*tert*-butyl oxobutanedioate を求核付加した後、塩基による脱炭酸を行う事で、Neu5Ac を 34% の収率で合成している。本手法は L-ManNAc を基質とした場合でも、シアル酸 4 位ヒドロキシ基を単一の立体化学で構築することが可能であることは、酵素反応と比較して優れた点である。



Scheme 9 Kuhn, Baschang による Neu5Ac(**4**)全合成

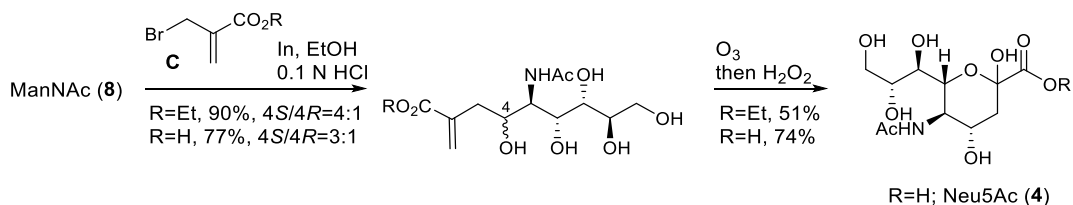
類似の戦略で、 α -ブロモメチルアクリル酸類(**C**)を 3 炭素ユニット等価体とし、インジウムを用いて系中で求核剤を発生させる手法も報告されている⁴⁶。(Scheme 10) 塩酸酸性の

⁴⁵ Kuhn, R.; Baschang, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 659, 156.

オキサロ酢酸等価体を導入し、脱炭酸によりシアル酸へ変換するという着想は Cornforth らの報告が最初である。しかし彼らの時代ではまだシアル酸の立体配置が未決定であったためグルコサミンを原料としており、目的物の収率も 1-2% と低いものであった。Cornforth, J. W.; Firth, M. E.; Gottschalk, A. *Biochem. J.* **1958**, 68, 57.

⁴⁶ Gordon, D. M.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7937.

溶媒中、 α -ブロモメチルアクリル酸と金属インジウムから調整したアルキルインジウム種を、無保護の ManNAc のアルデヒド部に求核付加させることで、収率よく付加体を得ている。導入されたエキソメチレン部はオゾン開裂により α -ケトカルボン酸へと変換され、Neu5Ac へと導かれている。



Scheme 10 Whitesides らによる Neu5Ac(4)全合成

本手法は D-mannose、L-arabinose を出発物として用いることにより、KDN(6)、4-*epi*-KDO の合成にも適用可能であることが別のグループから報告されている⁴⁷。

本手法における求核付加の選択性は、基質によって制御されているものである。(Figure 18) ManNAc を出発物とした場合、シアル酸 4 位に相当するヒドロキシ基の立体選択性は 4S:4R=約 4:1 である。この選択性は ManNAc の 1 位カルボニル基と 2 位窒素原子にインジウムが配位するキレーション・モデルで付加反応が進行することにより発現したものであると説明されている。Mannose でも同様のキレーション・モデルで反応が進行するが、その選択性は ManNAc よりも高く、ほぼ完全な立体選択性で 4S 体のみが生じている。一方で Arabinose を基質とした場合、反応溶媒の液性により選択性が大きく変化し、酸性条件下では 4S 体のみを与えるが、中性付近の条件では 4S:4R=4:1 まで選択性が低下すると報告されている⁴⁸。

⁴⁷ Warwel, M.; Fessner, W.-D. *Synlett* **2000**, 6, 865.

⁴⁸ Mannose、Arabinose とともに酸性条件下では付加により生じた 4 位ヒドロキシ基とエステル部で環化したエステルの副生を伴うが、4 位の立体配置は未環化体と同じ 4S のみである。

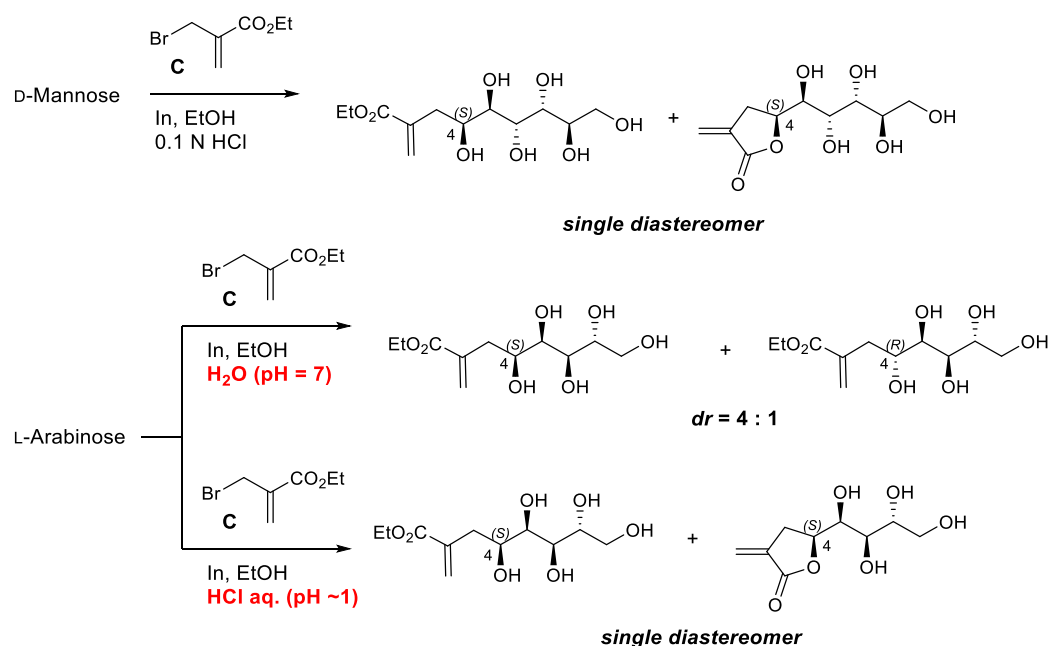


Figure 18 基質および液性による立体選択性の変化

ピルビン酸シントンの導入をプロパルギル化で行う例も知られている⁴⁹。入手容易なグルコノラクトンより誘導した ManNAc の保護体 **D** に対し、プロパルギルブロミドと亜鉛を作用させることで、すべての炭素骨格が揃った **E** を収率よく得ている。ここでも付加の立体選択性は基質によって制御されており、新たに生じたヒドロキシ基が望む *S* 体である化合物が 74%、*R* 体が 11% の単離収率でそれぞれ得られている。ケトカルボン酸への変換は、アルキン部末端をブロモ化後、過マンガン酸カリウムで酸化することにより達成されている。(Scheme 11)

⁴⁹ Liu, K. G.; Yan, S.; Wu, Y. L.; Yao, Z. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6758.

通常シアル酸の 3 位は無置換であるが、近年 3 位に置換基を有する非天然シアル酸誘導体も注目を集めている。2010 年に von Itzstein らはインフルエンザウイルス A シアリダーゼ阻害剤として、3 位に置換基を有する Neu5Ac2en 誘導体 **9** を報告している^{51, 52, 53}。これら化合物は C3 位のアルキル置換基が、従来の DANA 誘導体がいなかった 150-Loop と呼ばれる酵素のポケットを占有することを特徴としている。これにより、従来の化合物よりもインフルエンザウイルス A シアリダーゼに対する選択性が高まっているのに加え、タミフル耐性型ウイルスに対する効果も期待されている。

このほか、3 位にアルコキシ基^{54, 55, 56}、フルオロ基^{57, 58, 59}などを有するシアリダーゼ阻害剤がいくつかのグループから報告されているのに加え、3 位に導入した硫黄原子からリンカーを伸ばした **10** のような化合物⁶⁰がシアリルトランスフェラーゼ阻害活性を示すことなども報告されるなど、C3 置換シアル酸誘導体に関する報告は近年増加しつつある。

(Figure 20)

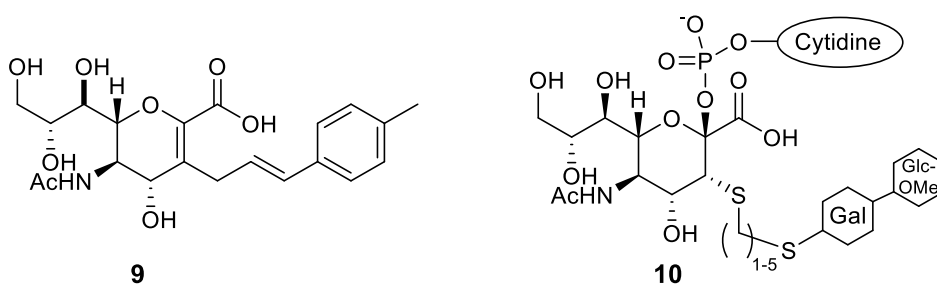
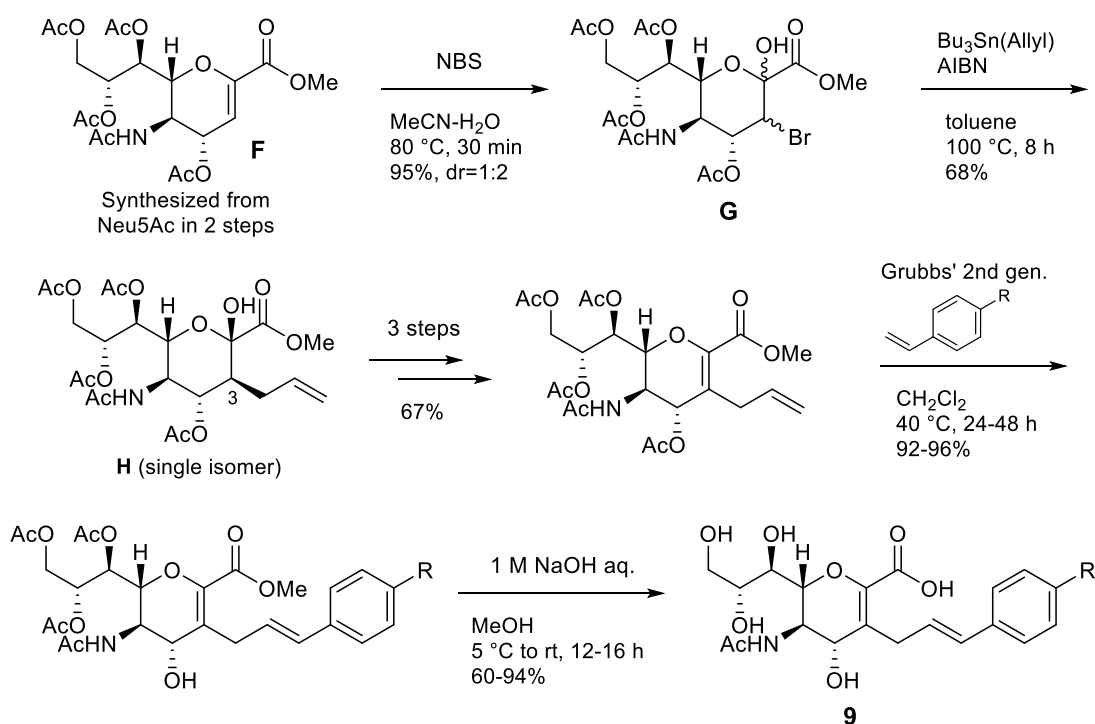


Figure 20 C3 置換シアル酸誘導体の報告例

- ⁵¹ Rudrawar, S.; Dyason, J. C.; Rameix-Welti, M.-A.; Rose, F. J.; Kerry, P. S.; Russell, R. J. M.; van der Werf, S.; Thomson, R. J.; Naffakh, N.; von Itzstein, M. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 113.
- ⁵² Rudrawar, S.; Kerry, P. S.; Rameix-Welti, M.-A.; Maggioni, A.; Jeffrey C. Dyason, J. C.; Rose, F. J.; van der Werf, S.; Thomson, R. J.; Naffakh, N.; Russell, R. J. M.; von Itzstein, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8628.
- ⁵³ Rudrawar, S.; Pascolutti, M.; Bhatt, B.; Thomson, R. J.; von Itzstein, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 1198.
- ⁵⁴ Sun, X.-L.; Kanie, Y.; Guo, C.-T.; Kanie, O.; Suzuki, Y.; Wong, C.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2 643.
- ⁵⁵ Guo, C.-T.; Sun, X.-L.; Kanie, O.; Shortridge, K. F.; Suzuki, T.; Miyamoto, D.; Hidari, K. I.-P. J.; Wong, C.-H.; Suzuki, Y. *Glycobiology*, **2002**, *12*, 183.
- ⁵⁶ Pascolutti, M.; Madge, P. D.; Thomson, R. J.; von Itzstein, M. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 7746.
- ⁵⁷ Chokhawala, H. A.; Cao, H.; Yu, H.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10630.
- ⁵⁸ Suzuki, K.; Daikoku, S.; Sib, S.-H.; Ito, Y.; Kanie, O. *Carbohydrate Res.* **2015**, *406*, 1.
- ⁵⁹ Buchini, S.; Gallat, F.-X.; Greig, I. R.; Kim, J.-H.; Wakatsuki, S.; Chavas, L. M. G.; Withers, S. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3382.
- ⁶⁰ Hinou, H.; Sun, X.-L.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5602.

3.1.5 C3位置換誘導体の既存合成法

以上のように注目を集めている非天然な C3 置換シアル酸誘導体であるが、これら化合物の既知の合成法は、いずれ也多段階を要している。たとえば von Itzstein らのインフルエンザウイルス A シアリダーゼ阻害剤 **9** は以下のようにして合成されている⁶¹。(Scheme 12) 天然に存在する Neu5Ac から 2 段階で合成された、Neu5Ac2en の保護体 **F** を出発物とし、二重結合のプロモヒドリン化により C3 位に官能基化の足掛かりを導入する。得られたブロモ体 **G** にラジカル条件でアリルトリブチルスズを作用させると、周囲の置換基により立体選択性が制御され、C3 位にアリル基が導入された **H** が単一のジアステレオマーとして得られる。3 段階かけてアノマー位の脱水を行ったのち、オレフィンメタセシス反応によりアリル基の末端に種々の置換基を導入、最後にすべての保護基を除去することで目的の化合物 **9** を得ている。



Scheme 12 C3 位置換シアル酸誘導体の既存合成法

本手法は合成の終盤でベンゼン環ユニットを導入するので、その部分の構造展開を行う上では優れた手法である。しかし糖部分の立体化学を幅広く変換するという観点からは、

⁶¹ Rudrawar, S.; Dyason, J. C.; Maggioni, A.; Thomson, R. J.; von Itzstein, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4820.

するには、1) 非天然型の立体配置を有するシアル酸誘導体の合成から始める必要がある、2) C3 位置換基はアリル基を足掛かりとして導入できる置換基に限定されてしまう、3) 高価な Neu5Ac から 9 段階の長い工程を要する、など改善の余地を多く残しているといえる。本化合物群に関する研究をさらに加速するためには、これら誘導体を効率よく合成できる、新たな手法の開発が求められる。

3.1.6 非天然シアル酸誘導体の効率的合成法開発に向けた課題と解決の戦略

有用な生物活性を持つ、新たな非天然シアル酸誘導体を探索するためには、多数のシアル酸誘導体を自在に作り分けられることが求められる。そのためには、容易に入手可能な原料から短工程で合成を完了できる手法が魅力的である。

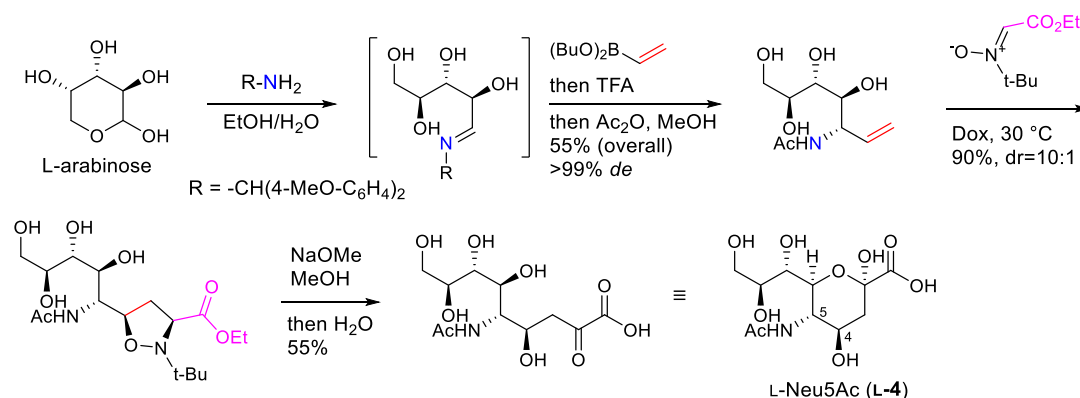
これまで述べてきたようにシアル酸誘導体の合成法は多くの報告例があるが、その中において短工程でのシアル酸誘導体合成を達成している例は、Wong らの報告⁴⁴、Kuhn らの報告⁴⁵、および Whitesides らの報告⁴⁶のように、arabinose や ManNAc のような糖を出発原料としている点が共通している。シアル酸誘導体は多数の不斉点を有するが、これらを全て制御しながら構築しようとする、Danishefsky らのグループが報告している合成法⁴²のように複雑な変換が必要となり、結果として長工程を要することとなる。不斉点の大半をあらかじめ有する天然の糖を出発物に用いることは、短工程合成実現の大きな鍵の一つであると考えられる。

もう一点、保護基の使用を極力抑えることも重要であろう。入手容易な 5 炭糖（ペントース）や 6 炭糖（ヘキソース）を原料としてシアル酸誘導体を合成する場合、アルデヒド部に対する C-C 結合形成反応による炭素鎖伸長反応と、 α -ケトカルボン酸構造構築のための酸化度調整が主な変換工程となる。しかしこれらの変換反応を、Yao らの報告⁴⁹のように全てのヒドロキシ基を保護した状態で行うと、脱保護も含めて 13 工程を必要とする。これに対し、Wong ら、Kuhn ら、Whitesides らは保護基を用いず、無保護の糖に対して直接炭素鎖伸長反応を行っており、この点が極めて短工程での合成を達成しているポイントであると考えられる。

無保護での C-C 結合形成とケトカルボン酸構造の構築という観点から、既存のシアル酸合成法を再度俯瞰すると、それぞれ異なる戦略をとっていることがわかる。

Wong らの手法では 5 炭糖のアルデヒド部から系中で調製したイミンに対し、ビニルボロン酸を付加させることで 7 炭素の骨格を構築する。続いてニトロンの 1,3-双極子付加

環化反応により、残る 2 炭素の導入と酸化度の調整を同時に行うことで、シアル酸へと導いている。(Scheme 13)



Scheme 13 Wong らによるシアル酸誘導体合成の戦略

本手法では C4 位ヒドロキシ基と C5 位アミノ基の 2 つの不斉点が新たに構築されているが、これらの立体化学は基質によって制御されているものである。論文中では 3 炭糖であるグリセルアルデヒドや 6 炭糖であるガラクトースを出発物とした合成にも適用可能であることが示されているが、生成物の C4、C5、C6 位の相対配置はいずれも同じものとなっている。(Figure 21)

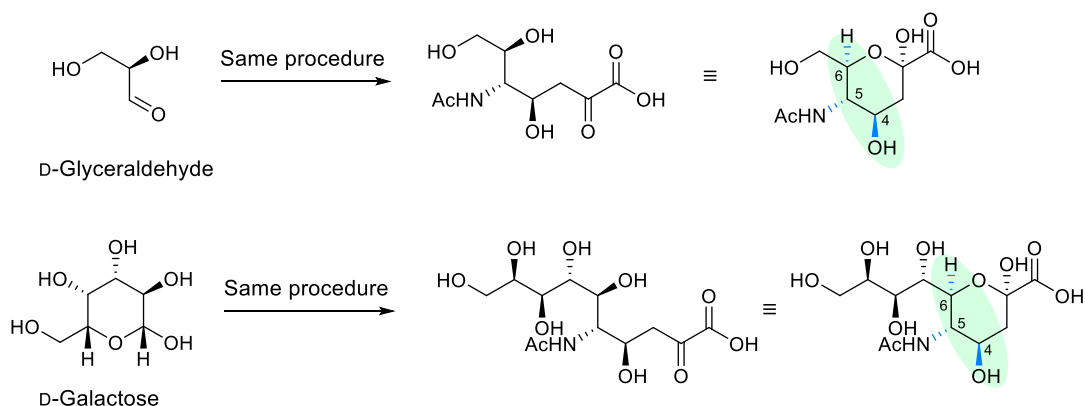
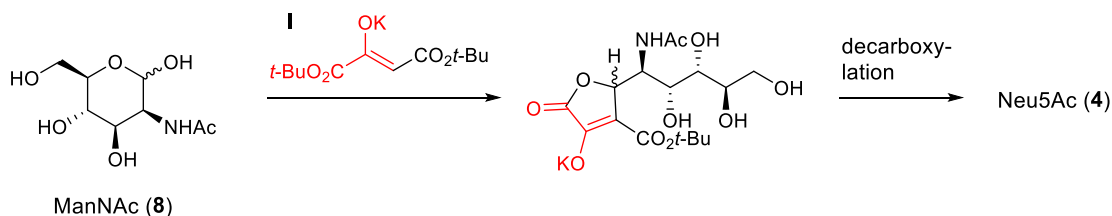


Figure 21 Wong らの手法における立体選択性

一方 Kuhn ら、Whitesides らの手法は、6 炭糖の ManNAc に対してピルビン酸シントンを求核攻撃させるという戦略をとっている。Kuhn らはが用いたピルビン酸シントン **1** は、酸性度が高く水や多数のヒドロキシ基が存在する環境でも容易にエノラートを生じるため、無保護での C-C 結合形成を実現したものである。また、このユニットはケトカルボン酸

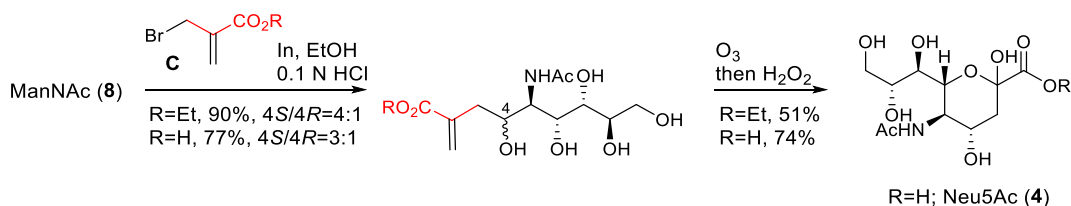
と同じ酸化度を有しているため、付加後の酸化度の調整も不要であるという利点も有している。(Scheme 14)



Scheme 14 Kuhn らによるシアル酸誘導体合成の戦略

対して Whitesides らの手法は、分極の小さな炭素-金属結合をもつ求核種をピルビン酸シントンとしている。Kuhn らの方法と比べると、C-C 結合形成が極めて良好な収率で達成されている点で優れていると言えるが、一方でここで導入される 3 炭素ユニットはアクリル酸誘導体であるため酸化度の調整が必要であり、新たに導入されたエキソメチレン部をオゾンにより酸化的に開裂することでケトカルボン酸まで酸化度を上昇させている。

(Scheme 15)



Scheme 15 Whitesides らによるシアル酸誘導体合成の戦略

これらの例では、新たに構築される不斉点は C4 位のみであるが、いずれも選択性は基質によって制御されているものである。類似の戦略により KDN や KDO などのシアル酸類が合成されているが、C4 位の立体化学は全て基質とする糖により支配されており、自在に作り分けられている例は知られていない。シアル酸をはじめとする糖の誘導体では、ヒドロキシ基やアミノ基の立体化学が生理活性に大きな影響を与えることが知られている⁶²。これら立体化学が天然とは異なる多数の化合物を自在かつ容易に作り分けられる手法が実現できれば、非天然シアル酸誘導体の創薬応用への可能性を大きく広げられるものと期待できる。

⁶² Yamamoto, T.; Kumazawa, H.; Inami, K.; Teshima, T.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 579 1.

C5～9位の置換基については、さまざまな立体配置の6炭糖が容易に入手可能であるので、これを利用するのが効果的であると考えられる。残るC4位（置換基がある場合はC3位も）について、C-C結合形成の立体選択性を、基質に依存することなく制御できれば、シアル酸のすべての置換基を自在に立体制御して合成できることになる。

以上をまとめると、非天然シアル酸誘導体の効率的な合成を実現するには、1) 無保護の糖に対し、2) 基質の立体化学に依存せず、立体選択的にC-C結合形成を行える手法を採用するのが望ましいであろうと考えた。

3.1.7 無保護糖を求電子剤とした反応

これまでに述べてきたシアル酸誘導体の合成を目的としたものに限らず、ヒドロキシ基を無保護のまま糖のアルデヒド部選択的に炭素-炭素結合形成を行う手法は多く研究されてきた。

古くから知られる例としては、求核剤にシアン化物イオンを用いるKiliani反応⁶³、ニトロメタンを用いるFischer-Sowden反応⁶⁴のほか、リンイリド⁶⁵、1,3-ジカルボニル化合物⁶⁶、

⁶³ (a) Kiliani, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1886**, 19, 767. (b) Lundt, I.; Madsen, R. *Synthesis* **1995**, 787. (c) Hotchkiss, D.; Soengas, R.; Simone, M. I.; van Ameijde, J.; Hunter, S.; Cowley, A. R.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9461. (d) Soengas, R.; Izumori, K.; Simone, M. I.; Watkin, D. J.; Skytte, U. P.; Soetaert, W.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5755.

⁶⁴ (a) Sowden, J. C.; Fischer, H. O. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1963. (b) Köll, P.; Stenns, C.; Selhorst, W.; Brandenburg, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 201. (c) Dromowicz, M.; Köll, P. *Carbohydr. Res.* **1998**, 308, 169. (d) Vojtech, M.; Petrušová, M.; Pribulová, B.; Petruš, L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3112.

⁶⁵ (a) Bestmann, H. J.; Angerer, J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 3665. (b) Henk, T.; Giannis, A.; Sandhoff, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 167. (c) Railton, C. J.; Clive, D. L. J. *Carbohydr. Res.* **1996**, 281, 69. (d) Le Mignot, V.; Lievre, C.; Frechou, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 983. (e) Jørgensen, M.; Iversen, E. H.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4625. (f) Ranoux, A.; Lemiegue, L.; Benoit, M.; Guegan, J.-P.; Benvegna, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1314. (g) van Kalkeren, H. A.; van Rootselaar, S.; Haasjes, F. S.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Carbohydr. Res.* **2012**, 362, 30.

⁶⁶ (a) Cornforth, J. W.; Firth, M. E.; Gottschalk, A. *Biochem. J.* **1958**, 68, 57. (b) Ghalambor, M. A.; Heath, E. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1963**, 11, 288. (c) Gonzalez, M. A.; Jimenez Requijo, J. L.; Palacios Albarran, J. C.; Gabis Perez, J. A. *Carbohydr. Res.* **1986**, 158, 53. (d) Shirai, R.; Ogura, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2263. (e) Wulff, G.; Clarkson, G. *Carbohydr. Res.* **1994**, 257, 81. (f) Rodrigues, F.; Canac, Y.; Lubineau, A. *Chem. Commun.* **2000**, 2049. (g) Riemann, I.; Fessner, W.-D.; Papadopoulos, M. A.; Knorst, M. *Aust. J. Chem.* **2002**, 55, 147. (h) Cavezza, A.; Bouille, C.; Gueguinat, A.; Pichaud, P.; Trouille, S.; Ricard, L.; Dalko-Csiba, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 845. (i) Winzar, R.; Philips, J.; Kiefel, M. *Synlett* **2010**, 583. (j) Feng, W.; Fang,

ビニルボロン酸^{44,67}、電子豊富な芳香族化合物⁶⁸との反応などが挙げられる。先述のシア
ル酸誘導体の全合成でも用いられた、アリルインジウムなどの分極の小さなアルキル金属
種を求核剤としている例⁶⁹も多く報告されており、スズ^{69b,70}、ケイ素⁷¹を用いた例が報告
されている。

しかしほとんどの場合において化学量論量の金属種を必要しており、触媒化に成功して
いる例は少数あるのみである^{66j,l,m,68,70b,71b}。また、いずれの場合においても付加の立体選
択性は基質によってコントロールされており、基質糖の立体配置によっては選択性が高く
ない場合もある。(Figure 22)

Z.; Yang, J.; Zheng, B.; Jiang, Y. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 352. (k) Wang, J.; Li, Q.; Ge, Z.; Li, R. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1315. (l) Voigt, B.; Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5304. (m) Voigt, B.; Matviitsuk, A.; Mahrwald, R. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4302.

⁶⁷ Hong, Z.; Liu, L.; Sugiyama, M.; Fu, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8352.

⁶⁸ (a) Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Nakata, M.; Kinoshita, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1641. (b) Toshima, K.; Matsuo, G.; Nakata, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 997. (c) Matsuo, G.; Miki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S.; Toshima, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7101.

⁶⁹ (a) Chan, T.-H.; Li, C.-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 747. (b) Kim, E.; Gordon, D. M.; Schmid, W.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5500. (c) Prenner, R. H.; Binder, W. H.; Schmid, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 73. (d) Chan, T.-H.; Lee, M.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4228. (e) Warwel, M.; Fessner, W.-D. *Synlett* **2000**, 865. (f) Palmelund, A.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8248. (g) Hansen, F. G.; Bundgaard, E.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10139. (h) Schmolzer, C.; Fischer, M.; Schmid, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4886. (i) Behr, J.-B.; Hottin, A.; Ndoye, A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1536.

⁷⁰ (a) Schmid, W.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6674. (b) Kobayashi, S.; Wakabayashi, T.; Oyamada, H. *Chem. Lett.* **1997**, 26, 831. (c) Saloranta, T.; Müller, C.; Vogt, D.; Leino, R. *Chem.-Eur. J.* **2008**, 14, 10539.

⁷¹ (a) Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5673. (b) Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Ushiki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2307.

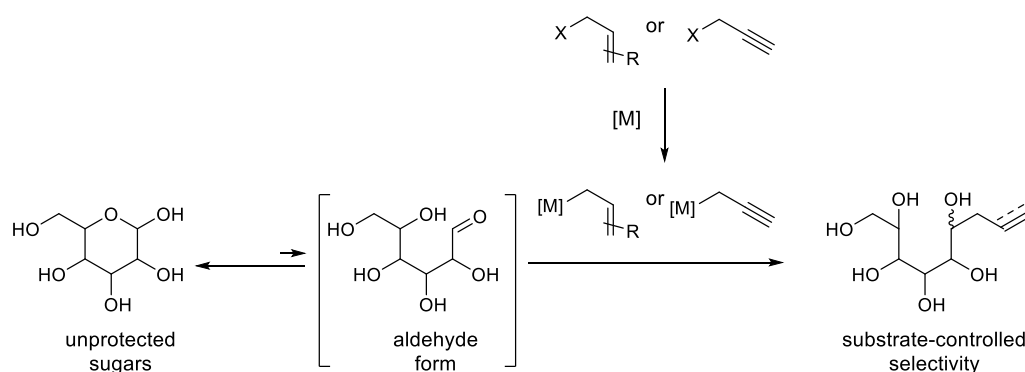


Figure 22 無保護糖に対する求核付加反応

これらの点を克服するべく、我々の研究室では一価の銅試薬に着目して研究を行ってきた。soft な求核剤であるこれら化学種は、hard なヒドロキシ基との反応(プロトン化)が遅く、多数のヒドロキシ基が存在する環境でも炭素-炭素結合形成を優先して起こすことが期待できる。(Figure 23)

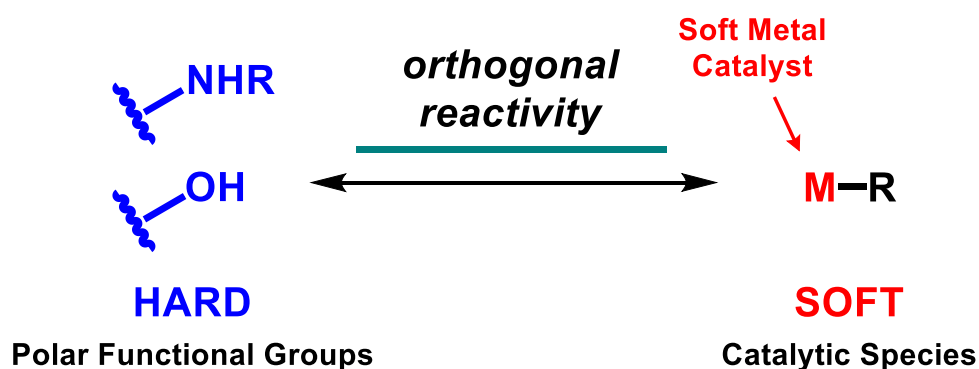


Figure 23 一価銅試薬の反応性

また Cu(I)とホスフィン系配位子は、プロトン性官能基や水の存在下でも安定的に錯体を形成することが知られており⁷²、これにより立体選択性の制御が可能であることも期待できる。

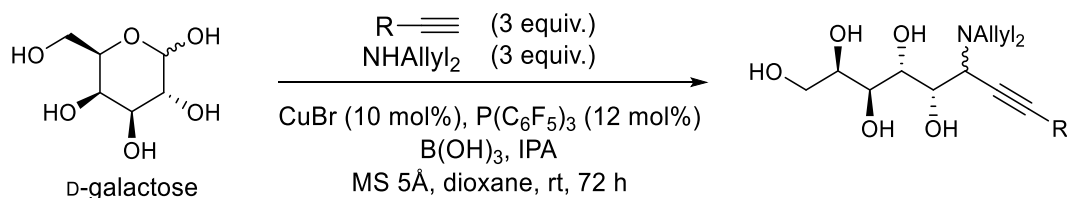
実際にこの特徴を利用し、当研究室では無保護糖を出発物とする以下のような変換反応を報告している。

一つ目はアルキニル銅(I)を求核種とするアミノアルキニル化反応である⁷³。ガラクトースなどの無保護アルドースに対し、銅触媒とホウ素添加剤の共存下、末端アルキンとジア

⁷² Shi, S.-L.; Wei, X.-F.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17019.

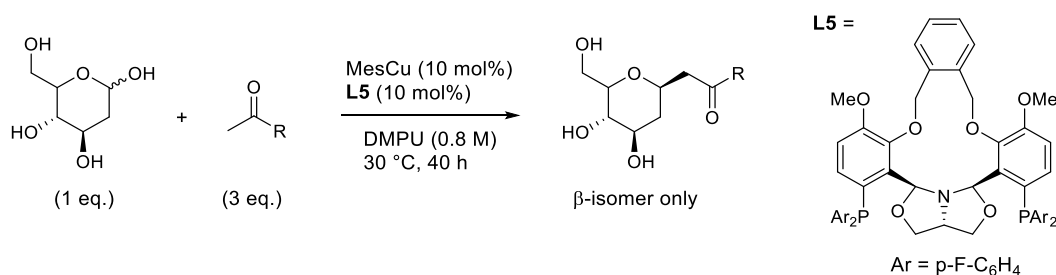
⁷³ Kimura, Y.; Ito, S.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4130.

リルアミンを作用させると、反応系中で生じたイミニウムイオンに対するアルキニル銅(I)の求核攻撃が進行し、望む化合物を高収率で与える。(Scheme 16)



Scheme 16 一価銅触媒を用いた無保護糖のアルキニル化

二つ目は、求核種としてケトンを利用する反応である⁷⁴。二座のホスフィン配位子 **L5** と触媒量の MesCu の存在下、無保護のアルドースにケトンを作用させると、C-C 結合生成反応が効率よく進行する。新たに生じたヒドロキシ基の β -脱離により共役エノンを与えたのち、分子内のヒドロキシ基が Michael 付加することで、C-グリコシドタイプの化合物を与える。ケトン側、糖側ともに基質適応範囲は広く、多くの場合で中程度～高い収率で目的物を得ることができる。(Scheme 17)

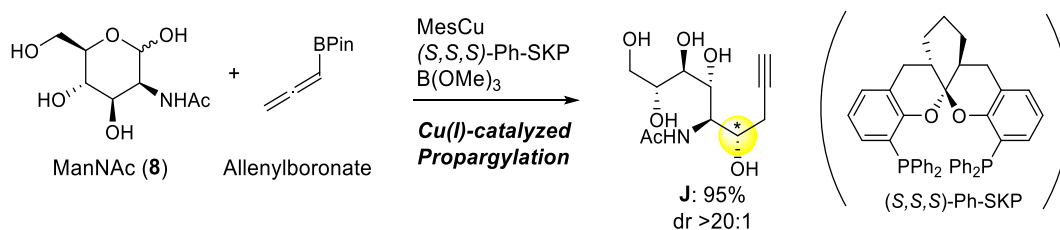


Scheme 17 一価銅触媒を用いた無保護糖とケトンの立体選択的アルドール反応

三つ目はアレニル銅(I)を求核種とするプロパルギル化反応である⁷⁵。アレニルボロン酸エステルをプレ求核剤とし、Ph-SKP 配位子とホウ酸トリメチルの共存下、一価銅ソースとして MesCu を用いて反応を行うと付加体 **J** が高収率、高立体選択的に得られるというものである。(Scheme 18)

⁷⁴ Wei, X.-F.; Shi, S.-L.; Xie, X.-W.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *ACS Catal.* **2016**, 6, 6718.

⁷⁵ Wei, X.-F.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 21.



Scheme 18 一価銅触媒を用いた無保護糖の立体選択的プロパルギル化反応

本反応は以下のような機構で進行している。(Figure 24) まずアレニルボロン酸エステルと銅触媒のトランスメタル化によりアレニル銅(I)種が生成する。先ほど述べたとおり、本化学種は高い求核性を示し、多数の無保護ヒドロキシ基共存下においても、プロトン化を受けるより速く C-C 結合形成を行うことが可能である。したがって、本反応のような条件下においても、ホウ酸トリメチルの効果により開環した原料糖のアルデヒド部に付加することで、目的の付加体を高収率、高立体選択的に与える。立体選択性は用いるリガンドの立体化学によって決定されており、(S)体のリガンドの代わりに(R)体のリガンドを用いると、用いた基質の立体化学にかかわらず、新たに生じるヒドロキシ基の立体化学が反転した生成物が得られる。これにより、原料の糖と用いる触媒の立体化学を変えるだけで、あらゆる立体配置を有するプロパルギル化体を自在に合成することが可能である。

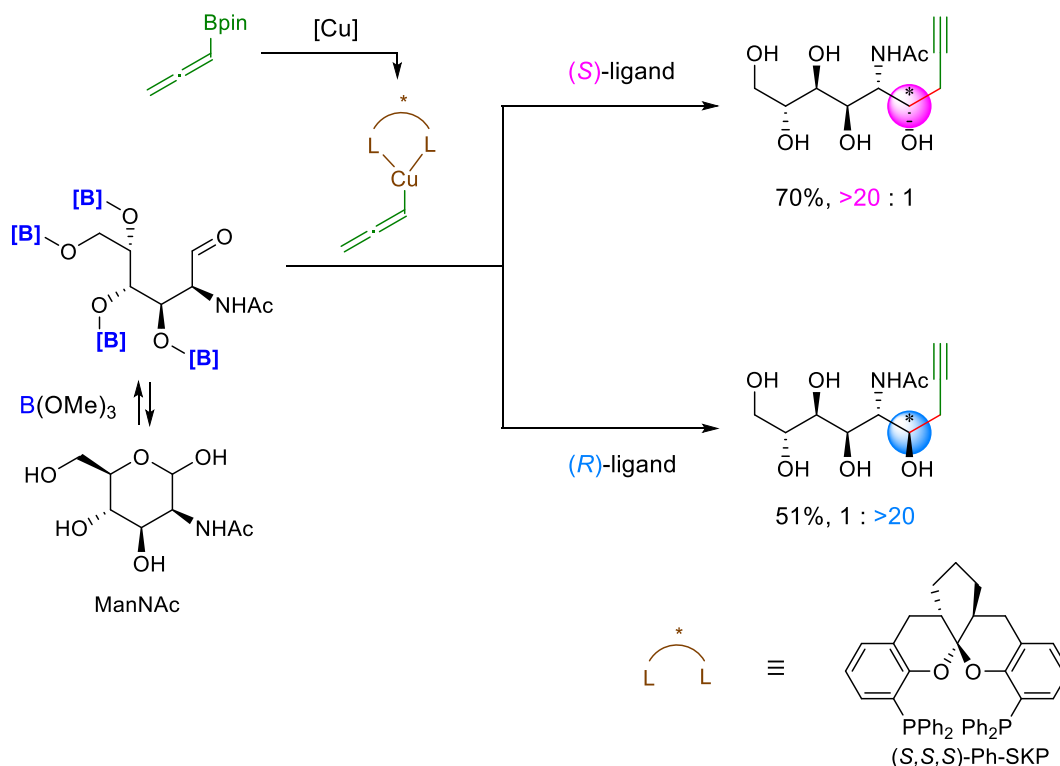
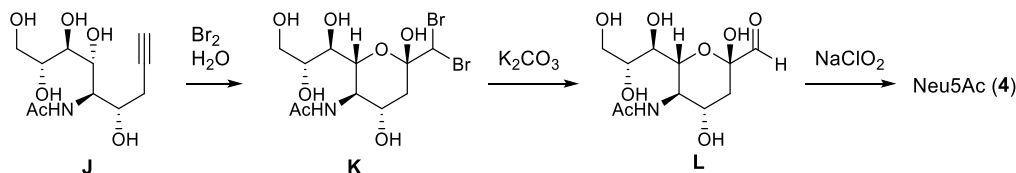


Figure 24 一価銅触媒によるプロパルギル化の反応機構

さらに、ここで得られた付加体は以下の 3 段階の変換により、Neu5Ac (**4**)へと高収率で変換可能であることも報告している。すなわち、**J** の末端アルキンを含む条件下でプロモ化し、ジブロモ体 **K** とする。これを塩基性で加水分解してアルデヒド **L**⁷⁶としたのち、Pinnick 酸化によりカルボン酸へ変換することでシアル酸を得ている。(Scheme 19)



Scheme 19 プロパルギル化生成物のシアル酸への変換

本手法は容易に入手可能な無保護糖から、短工程で、様々な立体化学を有するシアル酸誘導体の合成ができる優れた方法であると言える。

加えて、非天然型の立体配置を有する誘導体合成も天然型と全く同じ方法で達成できる点も有用である。先に紹介したシアル酸合成法においては、4 位のヒドロキシ基の立体化学は基質の立体配置に依存して制御されている例のみであったが、本手法では基質に依存せず、触媒の立体化学のみで制御することが可能である。基質適用範囲も広く、ManNAc 以外の様々な立体配置を有する 6 炭糖や 5 炭糖、二糖類も利用可能である。これにより、原料と用いる触媒の立体化学を変更するだけで、任意のヒドロキシ基の立体化学を変換したシアル酸誘導体を自在に作り分けることが可能となっている。

3.1.8 C3 位置換シアル酸誘導体合成への発展

今回私は、銅触媒によるプロパルギル化反応をさらに発展させることで、これまで合成が容易でなかった C3 位置換シアル酸誘導体の簡便な合成法が開発できると考えた。あらかじめ置換基を導入したアレニルボロン酸を用い、上記の報告と同様の変換を行えば、3 位置換シアル酸誘導体を短工程で自在に合成できるものと期待される。(Figure 25)

⁷⁶ 実際には水和体として観測されている。

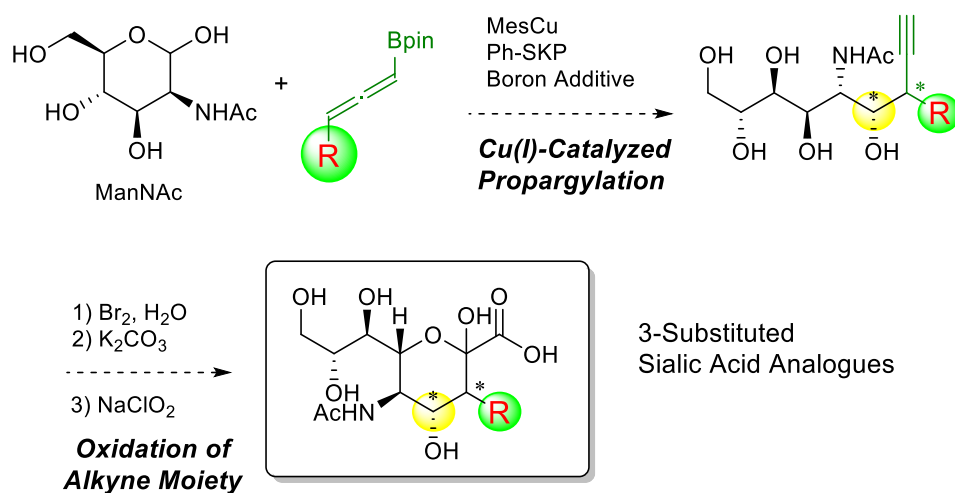


Figure 25 C3 位置換シアル酸誘導体の合成戦略

実現しようとする反応では新たに二つの不斉点が構築されるため、糖アルデヒド部への付加の選択性ととも、置換基 R の立体化学がどの程度制御されるかが鍵となるものと予想される。類似の反応例として、Marshall らが報告しているプロパルギルメシレートとパラジウム触媒によるアルデヒドのプロパルギル化反応^{77, 78}と Roush らが報告しているアレニルボロン酸エステルと光学活性リン酸触媒によるプロパルギル化反応^{79, 80}が知られている。これらの例では、光学活性アルデヒドとキラルな求核剤の立体化学が Match する場合は、新たに生じる二つの不斉点がともに効率よく制御されている。しかしながら、Mismatch の関係性にある場合では選択性が低下することが報告されている。(Figure 26)

⁷⁷ Marshall, J. A.; Chobanian, H. R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8357.

⁷⁸ Marshall, J. A.; Chobanian, H. R.; Yanik, M. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3369.

⁷⁹ Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10947.

⁸⁰ Tsai, A. S.; Chen, M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1568.

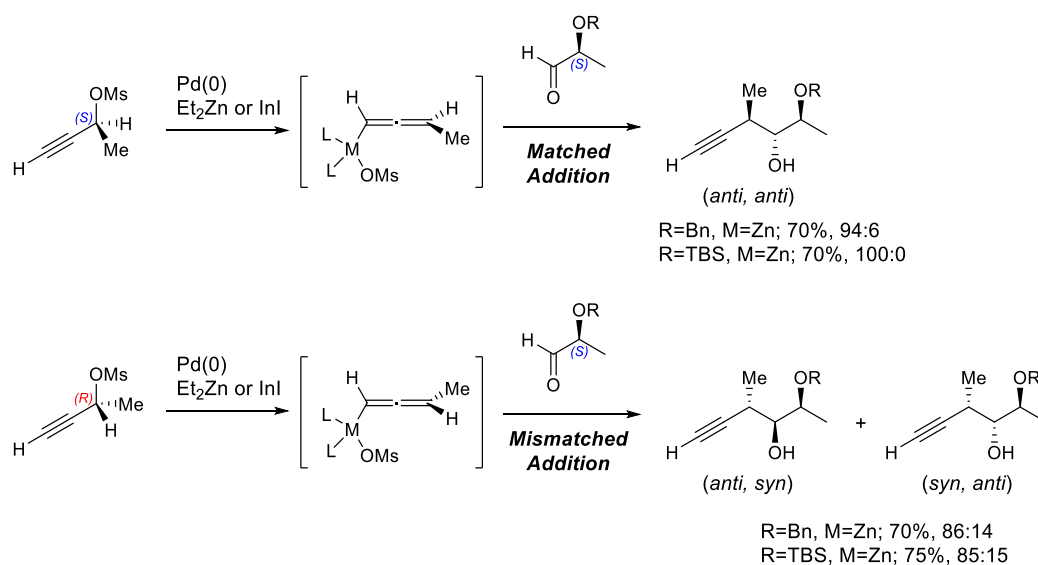


Figure 26 二つの不斉点が新たに構築されるプロパルギル化の例

このように、シンプルな基質に対する反応でも二つの不斉点を同時に制御することは難しく、今回計画したような、多数の無保護ヒドロキシ基を有する基質において選択性を自在に制御することは、さらなる困難が予想される。しかしながら、もし一定以上の選択性で目的物が得られれば、C3 位置シアル酸誘導体の効率的合成法が確立できるのみならず、我々が研究してきた一価銅触媒のさらなる有用性を示すことができ、有機合成の発展にも寄与できるのではないかと考えた。

以上のような背景の元、銅触媒を用いた無保護糖の立体選択的プロパルギル化を経由する 3 位置シアル酸誘導体の短工程合成法の開発研究に着手した。

3.2 本論

3.2.1 D-マンノースを基質とした検討

はじめに D-マンノース(**9a**)を基質とし、末端にペンチル基を有するアレニルボロン酸エステル(**10**)を用いたプロパルギル化反応を試みた。(Table 7) 無置換アレニルボロン酸エステルと同様に、 MesCu と $(S,S,S)\text{-Ph-SKP}$ を触媒とし、2 当量のホウ酸トリメチルをホウ素添加剤として用いる条件では、高い立体選択性で反応が進行したものの、目的物 **11a** は低収率にとどまった(Entry 1)。無置換体と比べて反応性が低下したのは、反応点の近傍に置換基を導入したことによる立体障害が原因の一つであると考えた。そこで反応温度を上げるとともに、基質の開環を促進し、反応性の高いアルデヒド部の存在割合を増加させることを期待してホウ素添加剤の種類と量の検討を行った。ホウ酸トリメチルを 4 当量用い、 50°C で反応を行ったところ、期待通り収率が向上した(Entry 2)。さらに添加剤をホウ

酸に変更することで、高い立体選択性を維持したまま、高収率で反応を進行させることができた(Entry 3)。

一価銅のソースについても検討を行った。アニオン性のメシチル銅からカチオン性銅錯体であるテトラフルオロホウ酸銅に変更しても、同等の反応性を維持することがわかった(Entry 4)。最終的に、4 当量のホウ酸存在下、2 当量のアレニルボロン酸エステルと室温で反応させることにより、78%収率、新たに生じる 4 位⁸¹ヒドロキシ基の立体は 98:2 の選択性で望むプロパルギル化体を得ることに成功した(Entry 5)。

Table 7 Mannose を基質に用いた場合の条件検討

D-Mannose (**9a**) (1 eq) + Allenylboronate (**10**) (x eq) $\xrightarrow[\text{temp., time}]{\text{DMF (0.8 M)}}$ Cu Source (2.5 mol%), (S,S,S)-Ph-SKP (2.5 mol%), B Additive (y eq)

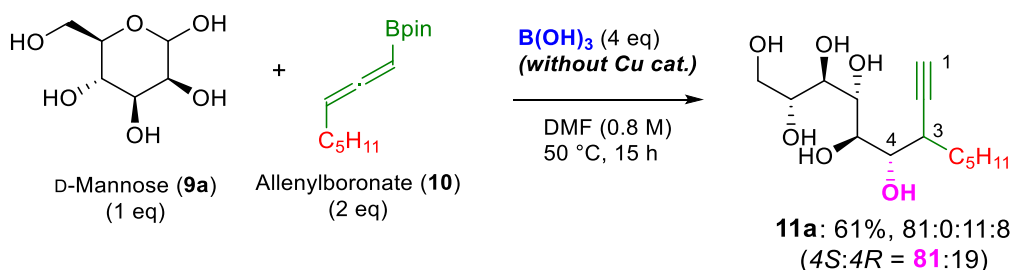
| Entry | Cu Source | x | B Additive (eq) | temp., time | yield ^b | dr ^c | 4S:4R ^d |
|-------|---------------------------------------|-----|-------------------------|-------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| 1 | MesCu | 1.5 | B(OMe) ₃ (2) | rt, 14 h | 31% | 96:0:3:1 | 96 :4 |
| 2 | MesCu | 1.5 | B(OMe) ₃ (4) | 50 °C, 14 h | 52% | 95:0:4:1 | 95 :5 |
| 3 | MesCu | 1.5 | B(OH) ₃ (4) | 50 °C, 14 h | 78% | 97:0:3:0 | 97 :3 |
| 4 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | 2 | B(OH) ₃ (4) | 50 °C, 15 h | 71% | 95:0:3:2 | 95 :5 |
| 5 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | 2 | B(OH) ₃ (4) | rt, 63 h | 78% | 98:0:1:1 | 98 :2 |

(a) The stereochemistry of the -C₅H₁₁ group is not determined. **11-S1** is the major isomer when using (S,S,S)-Ph-SKP and **11-R1** is the major isomer when using (R,R,R)-Ph-SKP. (b) Combined yield of all diastereomers of the propargylation products. (c) The ratio was determined by ¹H NMR. The ratios of **11-S1** : **11-S2** : **11-R1** : **11-R2** are shown. (d) 4S-isomers (**11-S1** + **11-S2**) : 4R-isomers (**11-R1** + **11-R2**)

本反応が銅触媒の関与により進行していることを確認するべく、Entry 4 と同じ条件で、銅触媒非存在下、基質、アレニルボロン酸、ホウ素添加剤のみを混合して反応を行った。

⁸¹ 以下便宜上、IUPAC 命名法とは異なるが、付加体の炭素原子の位置番号についてはシアル酸に誘導した際の炭素番号を用いることとする。

すると 61%と中程度の収率で目的物が得られたが、立体選択性は 81:0:11:8 と触媒存在下よりも低い値を示した。(Scheme 20) このことから、本反応は非触媒的にも進行しうるが、高い収率と選択性を実現するためには銅触媒の関与が必要であるものと判断される。



Scheme 20 銅触媒非存在下での反応

ここで注目すべきは、本反応が弱酸性条件下でも進行したという点である。当初は、銅(I)アルコキシドとアレニルボロン酸エステルがトランスメタル化して生じるアレニル銅(I)が活性種として働く機構を想定していた。しかし今回確立した条件では、トランスメタル化を促進するような求核的添加剤は使用していないため、想定していた機構とは別の機構に変化している可能性が考えられる。この点については後の章でくわしく議論する。

置換基を有するアレニルボロン酸エステルを用いても望むプロパルギル化反応が進行することが確認できたので、次に触媒の立体化学により付加の立体選択性が反転するかを確認した。用いる不斉リガンドを(*S,S,S*)-Ph-SKP から(*R,R,R*)-Ph-SKP に変更し、先に見出した最適条件にて反応を行った。(Table 8) その結果、収率は中程度であったが、所望の化合物を得ることに成功した(Entry 1)。この際、無置換体での報告と同様に、触媒の立体化学による立体選択性の反転が観察され、4位の立体化学が *R* の付加体を主に与えた。

収率と選択性のさらなる向上をめざしホウ素添加剤のチューニングを行った。ホウ酸を用いた条件の副生成物を精査した結果、アレニルボロン酸エステルがプロトン化を受けた化合物($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{-CH=C=CH}_2$)が多量に生成していることがわかった。これは弱いブレンステッド酸であるホウ酸がプロトン源として働いているために生じていると考えられる。そこで添加剤をホウ酸トリイソプロピルに変更することを試みた。この場合、糖-ホウ素複体の形成後にはホウ酸エステルとイソプロパノールしか系中に存在しないので、アレニルボロン酸のプロトン化を抑制できるものと考えた。実際に反応を行ったところ、予想した通りプロトン化体の生成は抑えられ、室温で 40 時間攪拌した後でも、TLC でアレニルボロン酸の残存が確認された。しかし、目的物の収率はホウ酸を用いた場合より低いものと

なった(Entry 2)。これは添加剤を変更したことにより、糖-ホウ素複合体の形成様式が変化し、アルデヒド部が露出した開環体の存在比が低下した可能性が考えられる。そこで、反応温度を 50℃にしたところ収率が回復し、61%の収率で目的物が得られた(Entry 3)。なおこの条件の場合、4 位ヒドロキシ基の立体選択性は(*S*):(*R*)=8:92 と高かったが、主生成物(4*R* 体)のアルキル基のジアステレオ比は約 2:1 と、(*S*)-SKP を用いた時とは異なり C3 位の立体選択性はあまり高くなかった。

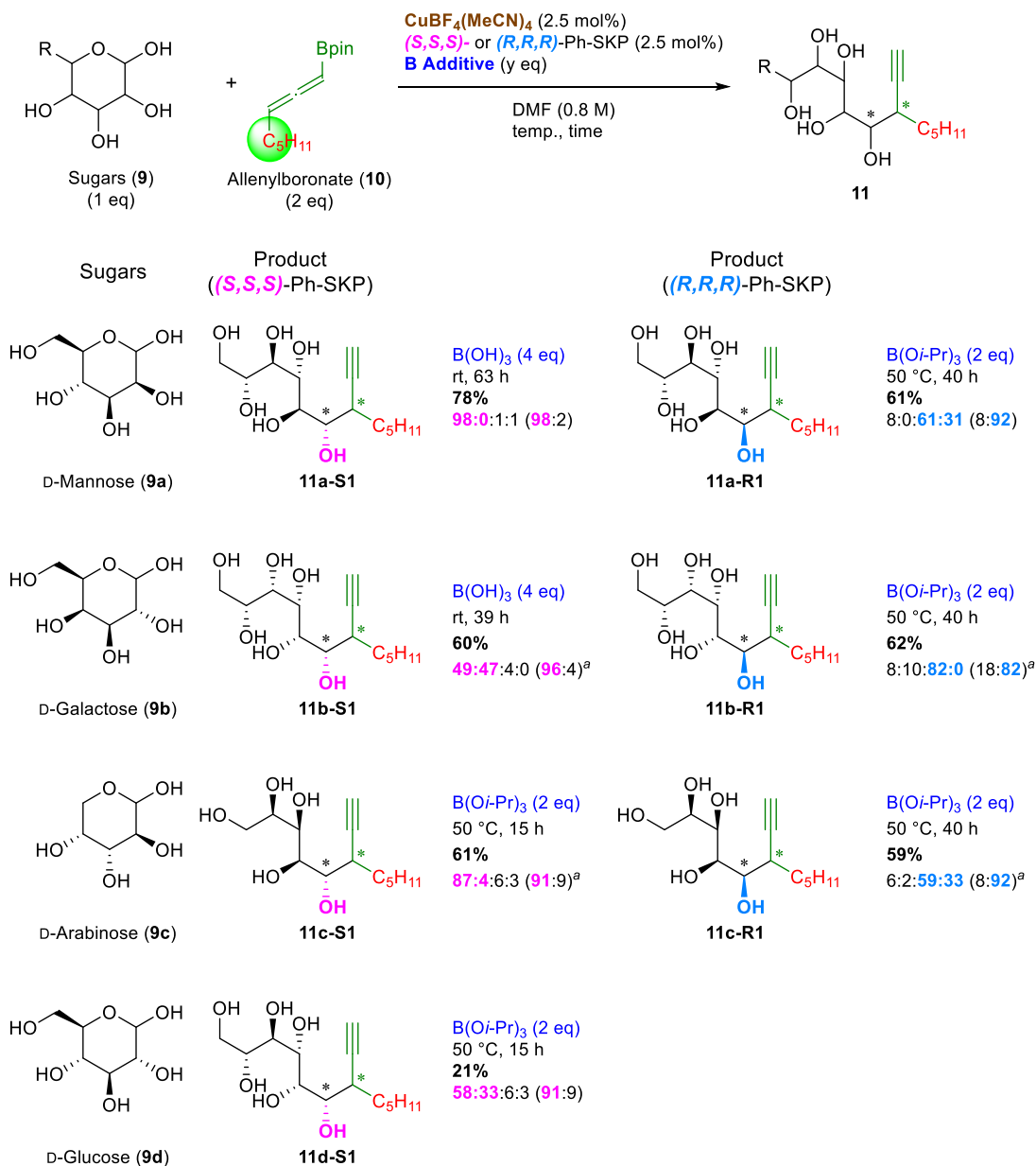
Table 8 (*R,R,R*)-Ph-SKP を用いた場合の条件検討

D-Mannose (**9a**) (1 eq) + Allenylboronate (**10**) (x eq) $\xrightarrow[\text{temp., time}]{\text{Cu Source (2.5 mol\%), (R,R,R)-Ph-SKP (2.5 mol\%), B Additive (y eq), DMF (0.8 M)}}$ **11a-R1^a**

| Entry | Cu Source | x | B Additive (eq) | temp., time | yield ^b | dr ^c | 4 <i>S</i> :4 <i>R</i> ^d |
|-------|---------------------------------------|---|------------------------------------|-------------|--------------------|-----------------|-------------------------------------|
| 1 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | 2 | B(OH) ₃ (4) | rt, 40 h | 57% | 13:0:45:43 | 13: 87 |
| 2 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | 2 | B(<i>Oi</i> -Pr) ₃ (2) | rt, 40 h | 35% | 7:0:49:43 | 7: 93 |
| 3 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | 2 | B(<i>Oi</i> -Pr) ₃ (2) | 50 °C, 40 h | 61% | 8:0:61:31 | 8:92 |

(a) The stereochemistry of the products are not determined (estimated configurations are shown). **11-S1** is the major isomer when using (*S,S,S*)-Ph-SKP and **11-R1** is the major isomer when using (*R,R,R*)-Ph-SKP. (b) Combined yield of all diastereomers of the propargylation products. (c) The ratio was determined by ¹H NMR. The ratios of **11-S1** : **11-S2** : **11-R1** : **11-R2** are shown. (d) 4*S*-isomers (**11-S1** + **11-S2**) : 4*R*-isomers (**11-R1** + **11-R2**)

置換基を有するアレニルボロン酸を用いたプロパルギル化反応の条件が確立できたので、基質の糖に対する適用範囲を確認した。(Figure 27) ガラクトース(**9b**)や、五炭糖であるアラビノース(**9c**)を用いても、適切なホウ素添加剤を用いることで、望む付加体を中程度の収率で得ることができた。触媒の立体化学による選択性の反転も、同様に観察された。一方グルコース(**9d**)は反応性が低く、目的物の収率は 21%にとどまった。グルコースはすべての置換基がエクアトリアル位に配向した極めて安定な環状構造をとるため、ホウ素添加剤による開環のエネルギー障壁が他の糖より高いことが反応性低下の理由であると考えられている。



The stereochemistry of the products are not determined (estimated configurations are shown). **11-S1** is the major isomer when using (S,S,S) -Ph-SKP and **11-R1** is the major isomer when using (R,R,R) -Ph-SKP. Combined yields of all diastereomers of the propargylation products are shown. The ratio was determined by ¹H NMR. The ratios of **11-S1** : **11-S2** : **11-R1** : **11-R2** are shown. The ratios of 4*S*-isomers (**11-S1** + **11-S2**) : 4*R*-isomers (**11-R1** + **11-R2**) are shown in parenthesis. (a) The ratios were determined after acetylation of all hydroxyl group of the propargylation products.

Figure 27 基質糖の適用範囲

3.2.2 ManNAc への適用

次に、マンノースの 2 位ヒドロキシ基がアセタミド基に置き換わった ManNAc(**8**)への本反応の適用を試みた。この基質から得られる付加体は、シアル酸類の中で特に重要な

Neu5Ac 誘導体 **13** の原料となりうるため、本基質への適用が可能であるかは非天然シアル酸誘導体合成法の開発において重要である。(Figure 28)

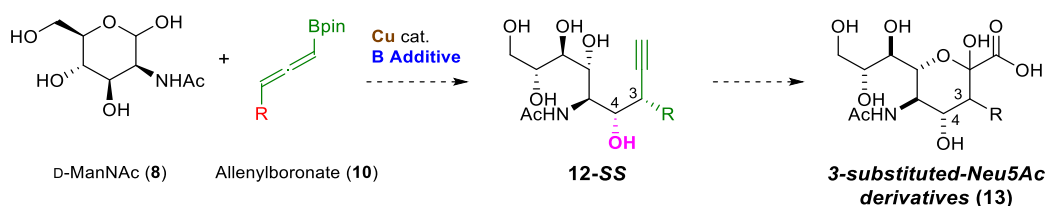
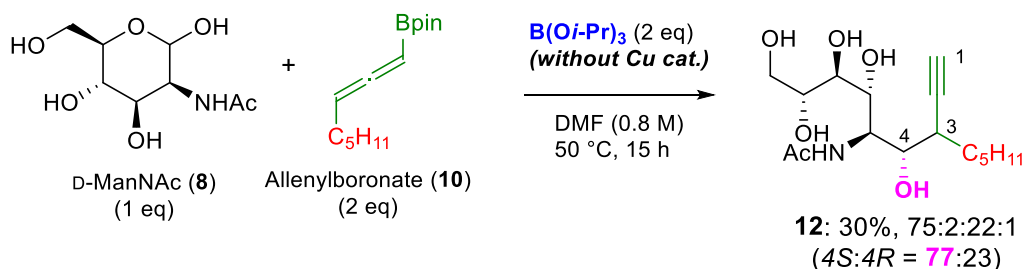


Figure 28 ManNAc を出発物とした C3 位置換シアル酸誘導体の合成計画

初めに、無触媒条件下での反応性を確認した。先ほど Mannose など で用いたのと同様に、ManNAc に対し、ホウ酸トリイソプロピル存在下、2 当量のアレニルボロン酸エステル **10** を作用させた。結果、収率 30%、75:2:22:1 の立体選択性で目的とするプロパルギル化体 **12** が生成した。(Scheme 21) この結果より、ManNAc はマンノースよりも反応性が低い可能性が予見された。なお C4 位の立体選択性は、マンノースの場合と同じく *S* の異性体を優先して与えることがわかった。



Scheme 21 銅触媒非存在下における ManNAc と **10** の反応

この結果を踏まえ、銅触媒存在下での反応を行った。(Table 9) (*S,S,S*)-Ph-SKP、(*R,R,R*)-Ph-SKP の両リガンドに対し、2-ヒドロキシ糖で用いた代表的な条件、すなわち添加剤として 4 当量のホウ酸を用い室温で 40 時間攪拌する条件と、2 当量のホウ酸トリイソプロピルを用いて 50°C で 15 時間攪拌する条件の 2 つを適用した。その結果、(*S*)-SKP を用いた場合は、いずれの場合も選択性は高かったものの、収率は中程度にとどまった (Entry 1-2)。基質制御とは逆の立体選択性発現が求められる(*R*)-SKP を用いた条件では著しい反応性の低下が見られ、収率は最大でも 20%程度であり、添加剤によっては非触媒反応が優先したためか、立体選択性の反転が見られないケースもあった(Entry 3-4)。

Table 9 ManNAc への適用

| | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|----------|------------------------------------|-------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| | | | | | | | |
| <p>D-ManNAc (8) (1 eq) + Allenylboronate (10) (2 eq) $\xrightarrow[\text{DMF (0.8 M), temp., time}]{\text{Cu Source (2.5 mol\%), (S,S,S)- or (R,R,R)-Ph-SKP (2.5 mol\%), B Additive (y eq)}}$</p> | | | | | | | |
| <p> </p> | | | | | | | |
| Entry | Cu Source | Ligand | B Additive (eq) | temp., time | yield ^a | dr ^{b,c} | S:R ^{b,d} |
| 1 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | S | B(OH) ₃ (4) | rt, 40 h | 13% | N.D. ^e | 95 :5 |
| 2 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | S | B(O <i>i</i> -Pr) ₃ (2) | 50 °C, 15 h | 40% | 91:0:8:1 | 91 :9 |
| 3 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | R | B(OH) ₃ (4) | rt, 40 h | 13% | 78:5:16:0 | 83 :17 |
| 4 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | R | B(O <i>i</i> -Pr) ₃ (2) | 50 °C, 15 h | 20% | 22:4:72:2 | 26: 74 |
| 5 | none | none | B(O <i>i</i> -Pr) ₃ (2) | 50 °C, 15 h | 30% | 75:2:22:1 | 77 :23 |

(a) Combined yield of all diastereomers (b) Diastereoselectivity was determined by ¹H NMR analysis after acetylation of all hydroxy groups. (c) **12-SS** : **12-SR** : **12-RR** : **12-RS** (d) (**12-SS** + **12-SR**) : (**12-RR** + **12-RS**) (e) Not determined

このように 2-ヒドロキシ糖と比べて ManNAc の反応性が大きく低下したのは、2 位がアセタミド基であることに起因する、以下の理由によるものではないかと考えた。一つ目の理由として考えられるのは、アセタミド基のかさ高さによるものである。付加反応の遷移状態において、2 位のアセタミド基は反応中心であるアルデヒド部のすぐ隣に位置するため、立体障害となり反応を阻害する可能性は十分に考えられる。二つ目としては、2 位のヒドロキシ基がアセタミド基に置き換わったことにより、基質糖とホウ素添加剤の複合体形成様式が変化した可能性が挙げられる。一般にホウ素と糖の複合体は、ヒドロキシ基の立体配置や O、N 原子上の置換基、溶媒や pH など、様々なファクターによって大きく変化することが知られている⁸²。ManNAc と各種ホウ素添加剤の複合体構造に関する情報は

⁸² (a) Pappin, B.; Kiefel, M. J.; Houston, T. A. *Carbohydrates*; Chang, C.-F., Ed.; Intech: Houston, **2004**, DOI: 10.5772/50630. (b) Smoum, R.; Rubinstein, A.; Srebnik, M. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 1015. (c) Nicholls, M. P.; Paul, P. K. C. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1434. (d) Kaji, E.; Yamamoto, D.; Shirai, Y.; Ishige, K.; Arai, Y.; Shirahata, T.; Makino, K.; Nishino, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3536. (e) Peters, J. A. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 268, 1.

得られていないが、アルデヒド部が露出した構造を有する複合体の存在比が低下したため、プロパルギル化反応の収率が大きく低下した可能性が考えられる。

以上の仮説から、**ManNAc** を用いたプロパルギル化反応の収率向上を目指し、銅ソースとホウ素添加剤の変更を検討することとした。前述のとおり、本プロパルギル化反応は反応機構の異なる二つのパスの存在が示唆されている。上表では **CuBF₄** を一価銅ソースとして用いる弱酸性条件のみを検討したが、**MesCu** を用いる塩基性の条件では、反応機構が異なる可能性がある。それに伴い遷移状態も変化し、アセタミド基がアルデヒド部に及ぼす立体的影響が変化しうるのではないかと期待した。また銅ソースの変更により反応溶液の pH を変化させる、あるいはホウ素添加剤としてホウ酸トリアルコキシ **B(OR)₃** や、アルコキシ基のひとつがアルキル基になったアルキルホウ酸エステル **R-B(OR)₂** などに変更することで、複合体の形成様式やその安定性、生じた複合体の配座、かさ高さなどの要因についても調節できるものと考えた。

上記の方針に基づき実際の検討を行った。(Table 10) 反応性の向上を検出しやすくするため、触媒非存在下とは逆の選択性が求められる、**(R,R,R)-Ph-SKP** を用いた条件で最適化を行うこととした。はじめに、酸性条件・塩基性条件で結果が変わるかどうかの確認を行った。**CuBF₄·(MeCN)₄** を銅ソースとして用いる条件に **NaOt-Bu** を添加し、系中で **CuOt-Bu** を発生させる条件で反応を行ったところ、収率が若干向上し、選択性も大きく向上することがわかった(Entry 3)。これは先の仮説通り、銅ソースの変更によりプロパルギル化の反応機構が変化したため、それに伴って遷移状態も変化した結果、収率と選択性が変化したものと推測している。**MesCu** を銅ソースとしても同様の効果が得られ、アレニルボロン酸 **10** を 3 当量に増量し、反応時間を 40 時間に延長することで更なる収率向上が見られた(Entry 4)。ホウ素添加剤によっても収率・選択性が大きく変動し、**B(OMe)₃** では収率が低下し、**MeB(Oi-Pr)₂** を用いると収率は維持されるものの選択性が著しく低下した(Entry 5, 6)。最終的に、4 当量の **B(Oi-Pr)₃** を用いて反応を行ったところ、4 位ヒドロキシ基の立体化学は 88:12 の比で制御しつつ、目的物を 83% の収率で得ることに成功した。

Table 10 ManNAc を基質とする際の一価銅ソースとホウ素添加剤の検討

| | D-ManNAc (8) (1 eq) | | Allenylboronate (10) (x eq) | | | | |
|-------|--|---|---|-------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| | 12-SS | | 12-SR | | 12-RR | | 12-RS |
| Entry | Cu Source | x | B Additive (eq) | temp., time | yield ^a | dr ^{b,c} | 4S:4R ^d |
| 1 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | 2 | B(OH) ₃ (4) | rt, 40 h | 13% | 78:5:16:0 | 83 :17 |
| 2 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | 2 | B(O <i>i</i> -Pr) ₃ (2) | 50 °C, 15 h | 20% | 22:4:72:2 | 26: 74 |
| 3 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ ^e | 2 | B(O <i>i</i> -Pr) ₃ (2) | 50 °C, 15 h | 36% | 8:0:91:1 | 8: 92 |
| 4 | MesCu | 3 | B(O <i>i</i> -Pr) ₃ (2) | 50 °C, 40 h | 59% | 15:3:79:3 | 18: 82 |
| 5 | MesCu | 3 | B(OMe) ₃ (2) | 50 °C, 40 h | 25% | 15:1:82:2 | 16: 84 |
| 6 | MesCu | 3 | MeB(O <i>i</i> -Pr) ₂ (2) | 50 °C, 40 h | 53% | 51:1:43:5 | 52 :48 |
| 7 | MesCu | 3 | B(O <i>i</i> -Pr) ₃ (4) | 50 °C, 40 h | 83% | 9:2:87:1 | 12: 88 |

(a) Combined yield of all diastereomers (b) Diastereoselectivity was determined by ¹H NMR analysis after acetylation of all hydroxy groups. (c) **12-SS** : **12-SR** : **12-RR** : **12-RS** (d) (**12-SS** + **12-SR**) : (**12-RR** + **12-RS**) (e) 5 mol% of NaOt-Bu was added.

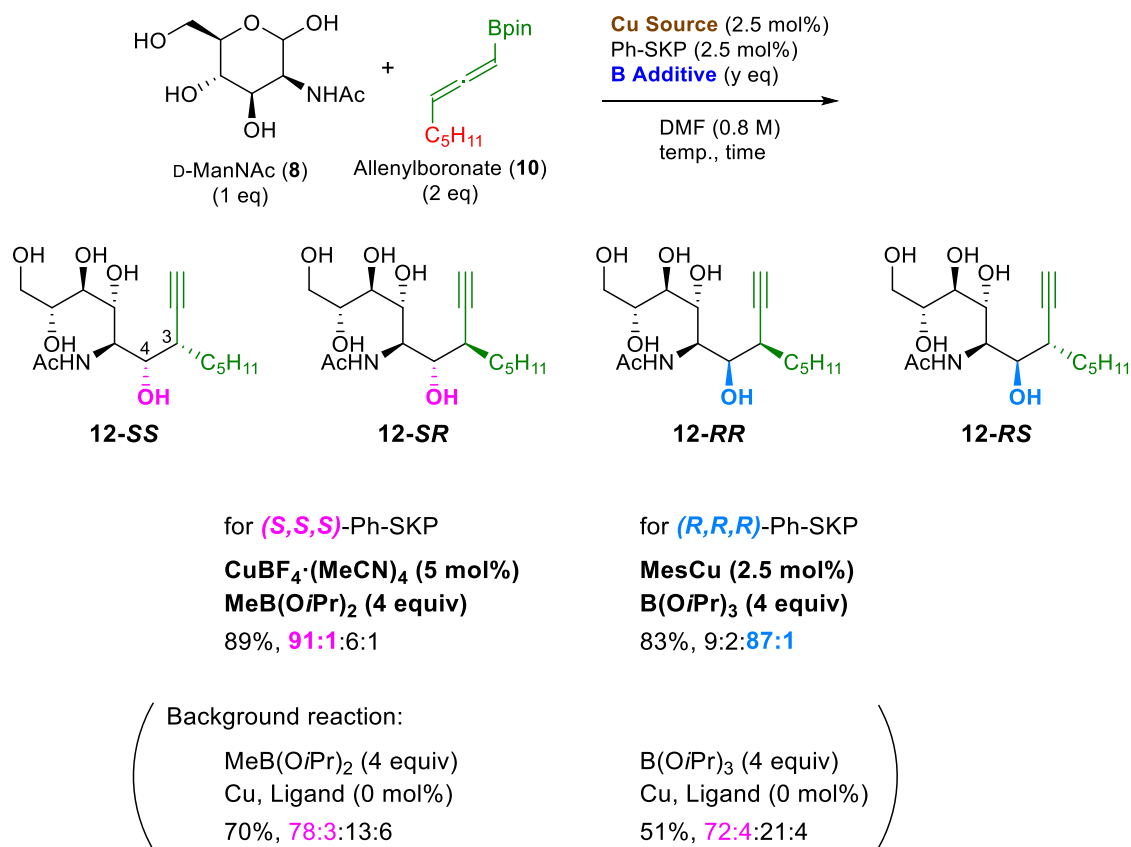
(*R,R,R*)-Ph-SKP を用いた条件での反応条件が確立できたので、(*S,S,S*)-Ph-SKP を用いる条件の検討に移った。(Table 11) しかし(*R,R,R*)-Ph-SKP で確立した条件では収率が 40%と低く選択性も非触媒的条件と同程度であった(Entry 1)。ホウ素添加剤を MeB(OH)₂ や PhB(OH)₂ に変更しても満足のいく収率・選択性を得ることはできなかった(Entry 2, 3)。そこで一価銅ソースを CuBF₄ に変更して反応を行ったところ、収率は中程度であるが選択性が 89:11 と向上し(Entry 4)、触媒量を 5 mol%へ増やすと収率も選択性もさらなる向上が見られた (Entry 5)。添加剤を MeB(O*i*-Pr)₂ に変更したところ更なる収率向上が見られ、触媒を 5 mol%用いた条件において 89%収率、新たに生じた 4 位ヒドロキシ基の立体化学は 92:8 という選択性で目的物を得ることに成功した。(Entry 6)

Table 11 ManNAc を基質とし(*S,S,S*)-Ph-SKP をリガンドとする場合の条件最適化

| Entry | Cu Source | x | B Additive (eq) | temp., time | yield ^a | dr ^{b,c} | 4 <i>S</i> :4 <i>R</i> ^d |
|-------|--|-----|---------------------------------------|-------------|--------------------|-------------------|-------------------------------------|
| 1 | MesCu | 3 | B(<i>Oi</i> -Pr) ₃ (4) | 50 °C, 40 h | 40% | 74:3:20:3 | 77:23 |
| 2 | MesCu | 1.5 | MeB(OH) ₂ (2) ^e | 50 °C, 14 h | 30% | - | 77:23 |
| 3 | MesCu | 2 | PhB(OH) ₂ (2) ^e | 50 °C, 14 h | 60% ^f | - | 80:20 |
| 4 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ | 3 | B(<i>Oi</i> -Pr) ₃ (4) | 50 °C, 40 h | 49% | 87:1:11:0 | 89:11 |
| 5 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ ^g | 3 | B(<i>Oi</i> -Pr) ₃ (4) | 50 °C, 40 h | 60% | 93:0:5:1 | 93:7 |
| 6 | CuBF ₄ (MeCN) ₄ ^g | 3 | MeB(<i>Oi</i> -Pr) ₂ (4) | 50 °C, 40 h | 89% | 91:1:6:1 | 92:8 |

(a) Combined yield of all diastereomers (b) Diastereoselectivity was determined by ¹H NMR analysis after acetylation of all hydroxy groups. (c) **12-SS** : **12-SR** : **12-RR** : **12-RS** (d) (**12-SS** + **12-SR**) : (**12-RR** + **12-RS**) (e) Boronic acids were reacted with the substrate prior to the propargylation reaction. (in 0.8 M dioxane, 80 °C) (f) NMR yield (g) 5 mol% Cu was used.

以上の検討より、ManNAc を基質とした場合のプロパルギル化反応は、以下の条件を用いるのが最適であることを見出した。(Figure 29) すなわち、(*S,S,S*)-Ph-SKP を用いてプロパルギル化反応を行う際は 5 mol% の CuBF₄(MeCN)₄ と 4 当量の MeB(*Oi*-Pr)₂ を、(*R,R,R*)-Ph-SKP を用いる際は 2.5 mol% の MesCu と 4 当量の B(*Oi*-Pr)₃ をそれぞれ用いることで、いずれも高収率・高立体選択的に目的の付加体を得ることができるとわかった。なお同じホウ素添加剤を用いて銅触媒非存在下で反応を行うと、4 当量の MeB(*Oi*-Pr)₂ を用いた場合は 70%, dr=78:3:13:6、4 当量の B(*Oi*-Pr)₃ を用いた場合は 51%, dr=72:4:21:4 で目的物を与えることから、(*S,S,S*)-Ph-SKP、(*R,R,R*)-Ph-SKP いずれを用いた場合も、銅触媒が反応を制御していることが確認できた。



Combined yields of all diastereomers of the propargylation products are shown. The ratio was determined by ¹H NMR. The ratios of **12-SS** : **12-SR** : **12-RR** : **12-RS** are shown.

Figure 29 今回確立した一価銅触媒による ManNAc のプロパルギル化反応の条件

3.2.3 反応機構の考察

上述したように、本プロパルギル化反応は、カチオン性銅塩である **CuBF₄(MeCN)₄**、またはアニオン性銅塩である **MesCu** を必要に応じて使い分けることで、高い収率と選択性を実現できることがわかった。しかしここで一つの疑問が生じる。すなわち、これら二つの条件下において、反応は果たして同じ機構で進行しているのか否かという点についてである。一価銅が触媒する有機ホウ素化合物によるプロパルギル化反応は、通常次に示す機構で進行すると報告されている⁷⁵。(Figure 30) すなわち、アルコキシ銅 **I** とアレニルボロン酸のトランスメタル化によりアレニル銅 **III** が生成し、これが求核剤として作用するというものである。

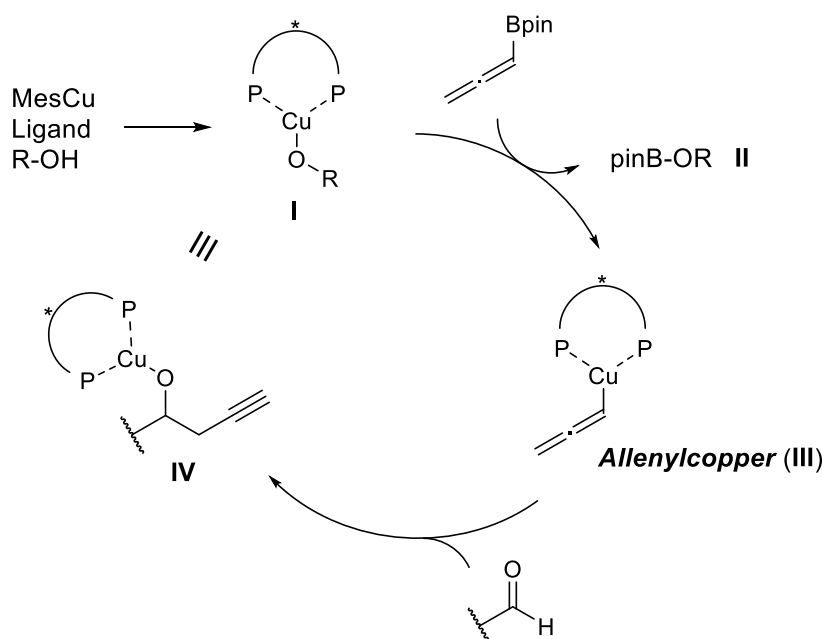


Figure 30 一価銅触媒によるプロパルギル化反応の機構

先ほど確立した条件のうち、塩基性の MesCu を用いる条件では、これと同じようにアレニル銅中間体が生じているものと考えられる。ところが、CuBF₄を用いる条件ではアルコキシ銅 **I** を生成するための塩基が反応系中に存在していないため、トランスメタル化が効率的に起こるとは考えにくい。そこで筆者は、本反応が上記と異なる機構で進行している可能性を考え、その機構を明らかにするべく、反応機構の解析を行うこととした。なお以下に示す実験は、共同研究者である真島壮平 学士と共同で実施したものである。

はじめに、NMR 実験を行った。DMF-*d*₇中にアレニルボロン酸エステルを溶解し、銅触媒の添加により ¹H および ¹¹B NMR の化学シフトがどのように変化するかを比較した。(Figure 31) アレニルボロン酸エステル **10** に対し 1 当量の MesCu と、無保護糖のアナログとして *i*-PrOH を加えた場合、未反応の **10** のほか、アレニ **14** と *i*-PrOBPin のピークがそれぞれ観測された。(Figure 31c, d) *i*-PrOBPin は MesCu と *i*-PrOH から生じた CuOi-Pr と **10** の間でトランスメタル化の結果生じたものであり、またアレニ **14** はトランスメタル化で生成したアレニル銅(I)が、系中に存在する微量の水分または未反応の *i*-PrOH によってプロトン化を受けたことにより生じたものと推測される。

一方、添加する銅塩を CuBF₄に変えたところ、アレニや *i*-PrOBPin のピークは観測されず、代わりにアレニルボロン酸エステル **10** の H_b プロトンの高磁場シフトと、¹¹B NMR ピークのブロードニングが確認された。(Figure 31e, f) このことは、トランスメタル化は

進行しておらず、代わりにアレニルボロン酸エステルと CuBF_4 との間に何らかの相互作用があることを示唆している。

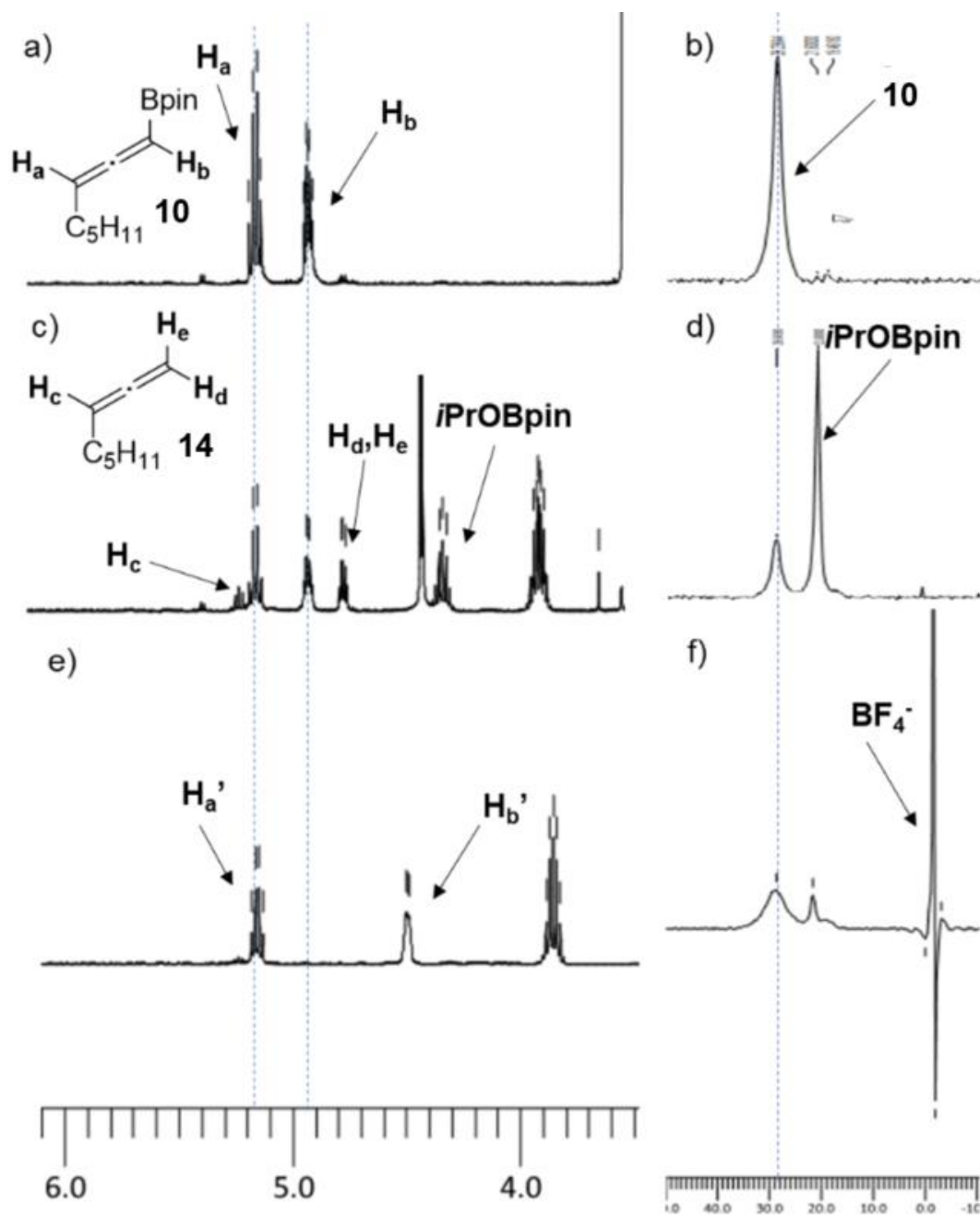


Figure 31 NMR 実験

NMR experiments were conducted in DMF-d_7 . (a) ^1H NMR: **10**. (b) ^{11}B NMR: **10**. (c) ^1H NMR: **10** + MesCu (1 equiv) + *i*PrOH (1 equiv). (d) ^{19}B NMR: **10** + MesCu (1 equiv) + *i*PrOH (1 equiv).

(e) ^1H NMR: **10** + $\text{CuBF}_4 \cdot (\text{MeCN})_4$ (1equiv) + $i\text{PrOH}$ (1 equiv). (f) ^{19}B NMR: **10** + $\text{CuBF}_4 \cdot (\text{MeCN})_4$ (1equiv) + $i\text{PrOH}$ (1 equiv).

トランスメタル化によらない機構としては、銅触媒が Lewis 酸として働く機構が考えられる。本機構において銅触媒は、アレニルボロン酸エステルの酸素原子に配位し、ボロン素原子の電子密度を低下させる役割を担う。これによって基質のカルボニル酸素のボロン素原子への配位が促進され、6 員環遷移状態を取りながら C-C 結合が形成されるものと考えられる。Lewis 酸によりボロン酸エステルを活性化する機構は Hall らが報告しており、アリルボロン酸エステルに対して $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ などを触媒として用いることで、アルデヒドに対するアリル化反応を実現している⁸³。(Figure 32)

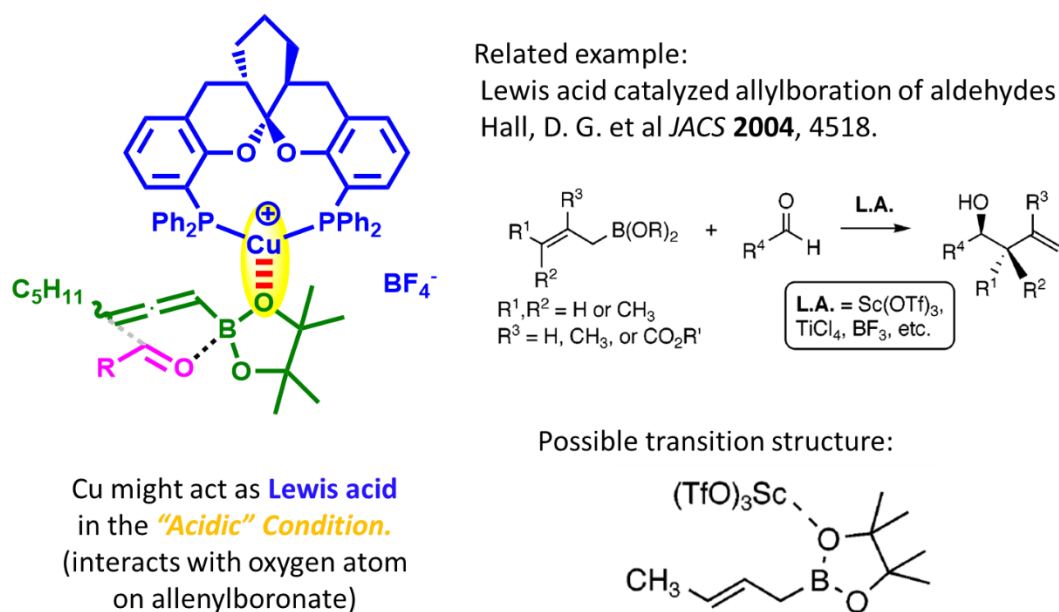


Figure 32 Lewis 酸によるボロン酸エステルの活性化

上記の機構であることを確認するべく次のような検討を行った。すなわち、プレ求核剤として用いるアレニルボロン酸エステルのアルコール部位を、ピナコールよりもかさ高いものに変えた基質を合成し、プロパルギル化反応を行った。金属中心付近が非常にかさ高い $\text{Cu}(\text{I})$ -SKP 錯体がボロン酸エステルの酸素原子に配位することで反応が進行しているのであれば、ベンゾピナコールのようなかさ高いエステルを用いた場合、立体障害により酸素原子への銅触媒の配位は阻害されるものと予想される。(Figure 33) そしてその結果、収率

⁸³ Rauniyar, V., Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4518.

や選択性の低下が観測できると予想される。一方、トランスメタル化を経由して反応が進行する場合は、付加反応の遷移状態にホウ酸エステル部は無関係であると予想されるため、ピナコールエステルと同等の結果を与えるものと予想される。

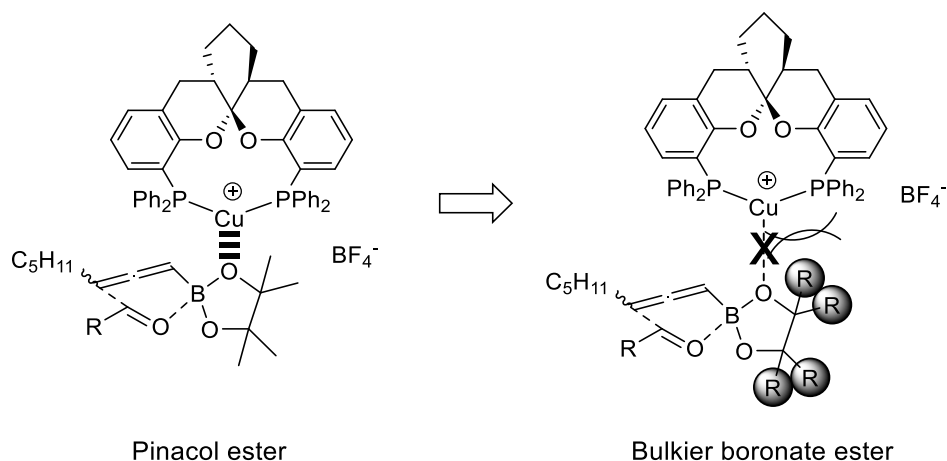
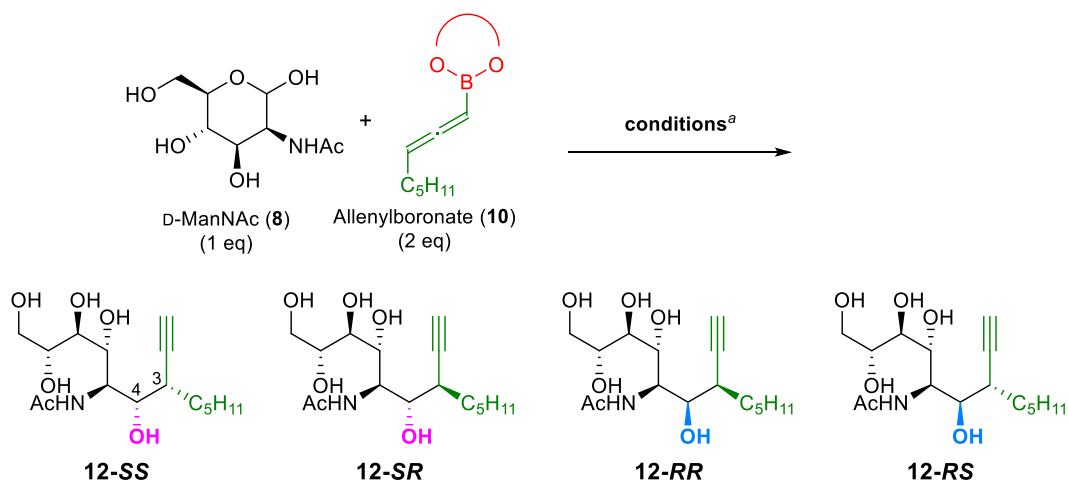


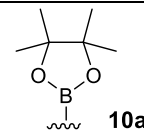
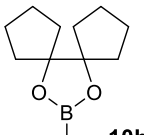
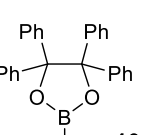
Figure 33 かさ高いホウ酸エステルを用いた検討

以上の仮定をもとに、ホウ酸エステル部をピナコールから 1,1-ジシクロペンチルジオールエステルに変換した **10b**、ベンゾピナコールエステルに変換した **10c** を新たに合成した。これらを用いて CuBF_4 、 MesCu を銅ソースとするそれぞれの条件でプロパルギル化反応を行い、立体選択性を比較した。(Table 12) なお選択性の変化を検出しやすくするため、リガンドには触媒非存在下とは逆の選択性で主生成物を与える (R,R,R) -Ph-SKP を用いた。

はじめに、 MesCu を銅ソースとして反応を行った。すると、収率と選択性に若干の変動は観測されたものの、エステル部のかさ高さに関わらず、ピナコールエステルの時と同様に **12-RR** を主生成物として与えた。ところが、 $\text{CuBF}_4(\text{MeCN})_4$ を銅ソースとした場合、エステル部がかさ高いほど **12-RR** の生成比が低下し、最もかさ高いベンゾピナコールエステル **10c** では **12-SS** を優先して与えた。

Table 12 ホウ酸エステル部の立体選択性に対する影響



| boronate | without catalyst | MesCu/ (<i>R,R,R</i>)-Ph-SKP | CuBF ₄ (MeCN) ₄ / (<i>R,R,R</i>)-Ph-SKP |
|--|--|-----------------------------------|--|
|  10a | 51% yield ^b 72:4:21:4 ^c | 83% yield 9:2:87:1 | 49% yield 25:7:64:4 |
|  10b | 30% yield 71:5:21:3 | 46% yield 16:0:83:1 | 44% yield 38:8:53:2 |
|  10c | 31% yield 89:0:6:4 | 74% yield 25:3:70:2 | 51% yield 51:5:43:1 |

(a) General reaction conditions: **8** (0.2 mmol), **10** (0.6 mmol), MesCu or CuBF₄(MeCN)₄ (0.005 mmol), (*R,R,R*)-Ph-SKP (0.005 mmol), B(O*i*-Pr)₃ (0.8 mmol), DMF (250 μ L), 50 °C. The catalyst-independent background reactions were run without MesCu or CuBF₄(MeCN)₄ and (*R,R,R*)-Ph-SKP compared to the general reaction conditions. (b) Isolated yield (c) The ratios of diastereomers were determined by ¹H NMR analysis after acetylation of all the hydroxy group. The ratios of **12-SS**:**12-SR**:**12-RR**:**12-RS** are shown in the table.

以上の結果は、先の仮説を支持するものである。CuBF₄を用いた条件で、ホウ酸エステル部がかさ高い場合に **12-SS** を主生成物として与えたのは、銅触媒のホウ酸エステルへの配位が立体障害により阻害され、非触媒的に進行する反応が主になったためであると説明できる。MesCuを用いる条件でも若干の選択性の変化が見られるが、これはホウ素原子周辺の立体障害によりトランスメタル化もわずかに阻害され、非触媒的反応の競合度合いが増したためと推測している。

以上の結果をもとに、本反応の反応機構をまとめると下図のようになる。(Figure 34) すなわち、一価銅ソースとして MesCu を用いる塩基性の条件下では、初めにトランスメタル化が進行してアレニル銅(I)-SKP 錯体 **III** を生じる。その銅原子上に、ホウ素添加剤により開環したアルデヒド型の基質 **V** が配位することで、6 員環遷移状態 **VI** を経てプロパルギル化反応が進行する。一方、CuBF₄ を銅ソースとした場合は、まずカチオン性 Cu(I)-SKP 錯体がアレニルホウ酸エステルの酸素原子に配位して **VII** のような状態となる。このときホウ素原子の電子密度は低下し、基質アルデヒドの配位が促進されるものと考えられる。その後遷移状態 **VIII** から付加反応が進行して目的物を与える。

C3 位アルキル基の立体選択性については、MesCu、CuBF₄ どちらを用いた条件でも、6 員環遷移状態 **VI** および **VIII** においてアレン上の置換基とアルデヒドの置換基が立体反発を避けるような配置をとることにより制御されているものと推測される。

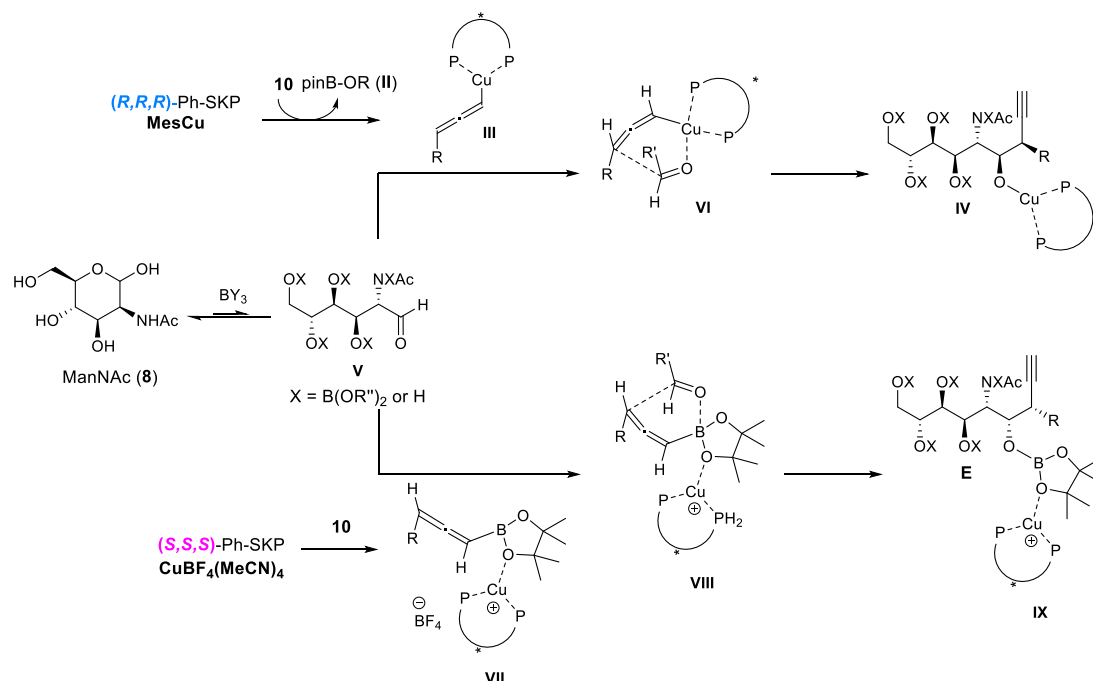


Figure 34 推定反応機構

本反応ではホウ素添加剤の種類も収率、選択性に対して重要である。

既報⁷⁵の通り、ホウ素添加剤が基質の糖と複合体を形成することにより、環状アセタール構造を開裂させ、アルデヒド基を露出させる。これにより求核種の付加反応を大幅に促進し、収率の向上に寄与している。

前述の検討において、基質が 2-ヒドロキシ糖、ManNAc いずれの場合も、B(OH)₃、B(OMe)₃、B(Oi-Pr)₃ の順に収率が向上する傾向が見られた。これは複合体形成に伴い放出された R-OH がかさ高いほど、銅触媒により活性化された アレニルホウ酸エステルのプロトン化による分解が抑えられるためと考えている。

ホウ素添加剤は付加の立体選択性にも大きく寄与しているものと考えられる。ホウ酸誘導体 RB(OH)₂ は種々の糖と複合体を形成する際、置換基 R および糖の立体化学により異なった形式の複合体を形成することが知られている⁸²。今回用いたホウ酸エステル B(OR)₃ の場合、3 つのアルコキシ基がすべて糖のヒドロキシ基で置換されるとは限らず、1 つあるいは 2 つの-OR 基が残存した複合体を形成することも十分考えられ、そのかさ高さの違いによって、露出したアルデヒド部周辺の立体障害の度合いや、複合体の形状そのものが変化する可能性がある。特に反応中心に近接した基質の 2 位置換基(2-ヒドロキシ糖：-OH、ManNAc：-NHAc)との結合様式は収率と反応性に著しい影響を与えるものと予想される。実際、ホウ素添加剤を変更したことにより、選択性と収率に明らかな差が見られている(Table 10 Entry 1-2, Entry 4-7)。

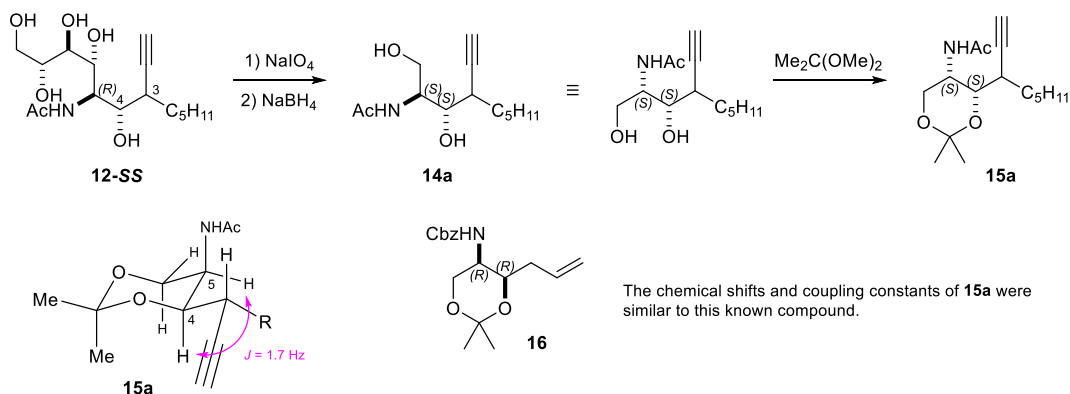
ManNAc と今回用いたホウ素添加剤より生成する複合体については、その形成様式は現段階では明らかでない。立体選択性発現機構の詳細を明らかにするためには、複合体の単離や、配位の様式が異なる基質(例えばいずれかのヒドロキシ基が保護されたものなど)を用いた反応を行うなど、更なる解析が必要であると考えている。

3.2.4 プロパルギル化生成物の立体化学の決定

ManNAc のアレニルボロン酸エステル **10a** によるプロパルギル化反応で得られた付加体の立体化学は、以下のようにして決定した。

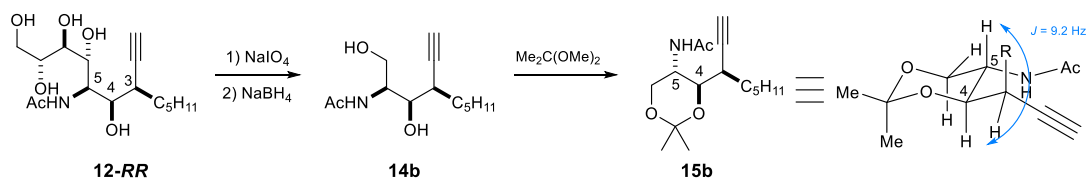
はじめに、4 位 (プロパルギル化により新たに生じたヒドロキシ基) の立体化学を決定した。(Scheme 22) (S,S,S)-Ph-SKP を触媒とする条件で得られた付加体の major 体 **12-SS** を単離し、*vicinal* ポリオール部位を過ヨウ素酸ナトリウムで酸化的に開裂した後、生じたアルデヒドを還元してアルコール **14a** とした。この 1,3-ジオールをアセトニド化して 6 員環化合物 **15a** へと導いた。この化合物の ¹H NMR を測定したところ、C4 位プロトンと C5 位プロトン間のカップリング定数 1.7 Hz と小さい値であったこと、および類似化合物 **16**⁸⁴の化学シフトとの比較から、両者が *cis* の関係、すなわち C4 位の立体は *S* 配置であると同定した。

⁸⁴ Ko, J.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 498.



Scheme 22 **12-SS** 4 位の立体化学決定

(*R,R,R*)-Ph-SKP を用いた時の主生成物 **12-RR** も同様の変換を経て 6 員環化合物 **15b** へと導いたところ、今度は C4-C5 プロトン間のカップリング定数が 9.2 Hz と axial-axial 相互作用に特徴的な値を示したことから、C4 位は *R* 配置であると同定した。(Scheme 23)



Scheme 23 **12-RR** 4 位の立体化学決定

C4 位が決定できたので、次に C3 位アルキル基の立体化学を以下のような手法で決定した。(Scheme 24) Garner's アルデヒド⁸⁵を出発物とし、末端にペンチル基を有するアレニルマグネシウム試薬 **18**⁸⁶を反応させて **19** を得た。生じた 4 つのジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりおおまかに分離し、続く変換を行った。

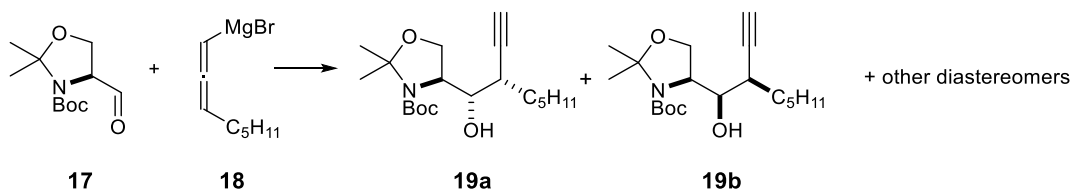
はじめに、最も多く生成したジアステレオマー**19a** を主成分とする原料を出発物として変換を行った。(Scheme 25) アセトニド基を除去して無保護のアミノアルコール **20** を得、この化合物のアミノ基をアセチル化した。生成物の ¹H NMR を測定したところ、プロパルギル化反応で得た **12-SS** から誘導した **14a** と一致した。これより、**19a** の C3-C4-C5 位の相対配置は **12-SS** と同じであると同定した。**20** のアミノ基をフタロイル化し、少量含まれる minor ジアステレオマーをシリカゲルカラムにより除去した。ヒドロキシ基をベンジル保護し、アルキン末端にメトキシカルボニル基を導入して **23** とした。接触水素化に

⁸⁵ Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5855.

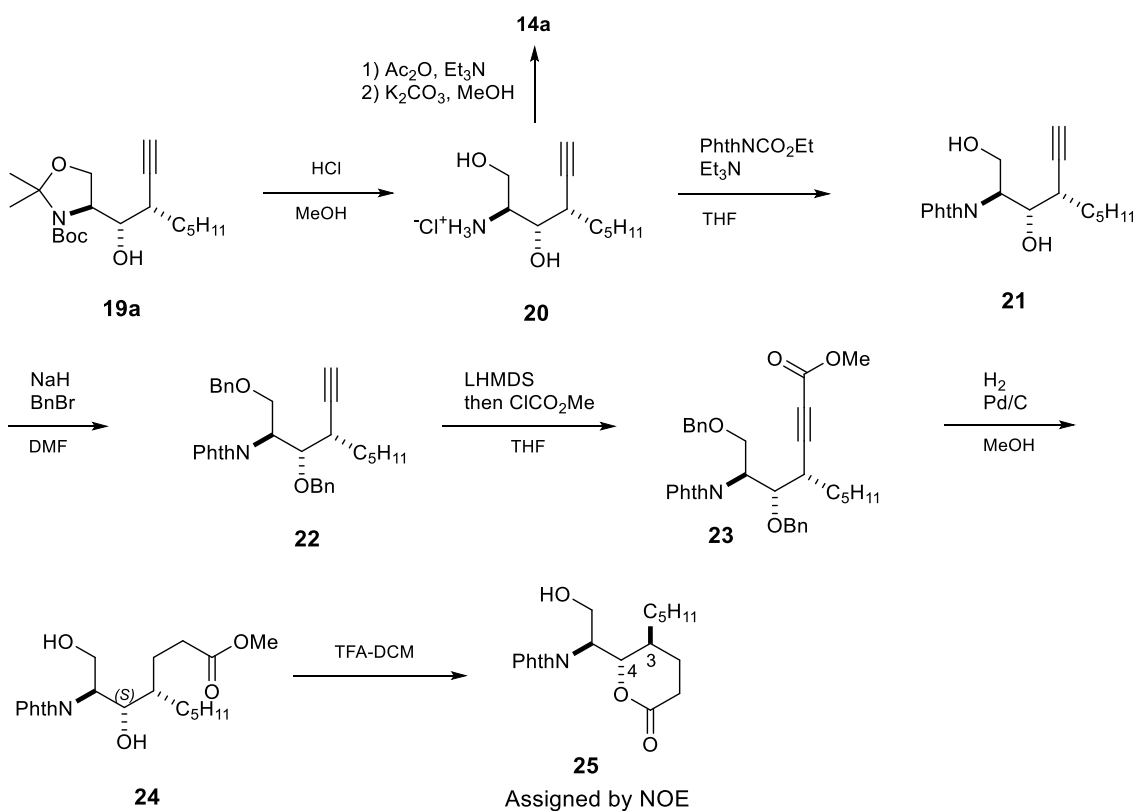
⁸⁶ Hopf, H.; Böhm, I.; Kleinschroth, J. *Org. Synth.* **1981**, 60, 41.

よりベンジル基の除去とアルキンの還元を同時に行ったのち、酸性条件で4位ヒドロキシ基と末端エステル部との間でラクトン化を行い、6員環化合物 **25** を得た。この化合物の NOE 測定を行ったところ、Figure 35 に示したような相関が観測された。これにより、C3 位アルキル基の立体化学は *S* であると決定した。

以上の結果をまとめると、(*S,S,S*)-Ph-SKP を用いた条件での主生成物 **12-SS** は、4 位ヒドロキシ基が *S*、3 位アルキル基が *S* の立体化学を有していることがわかった。



Scheme 24 Garner's アルデヒドとアレニルマグネシウム種の付加反応



Scheme 25 **12-SS** 3 位の立体決定のための変換

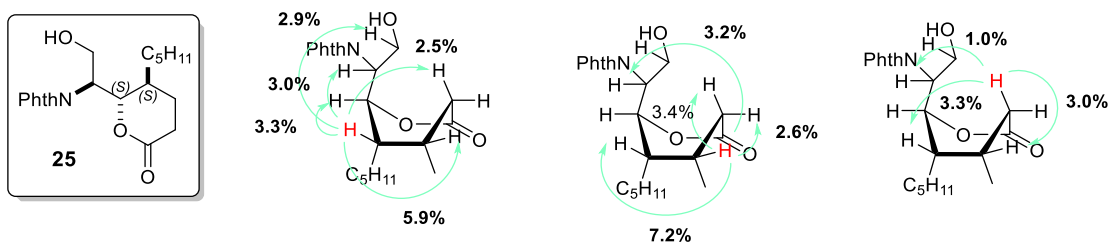
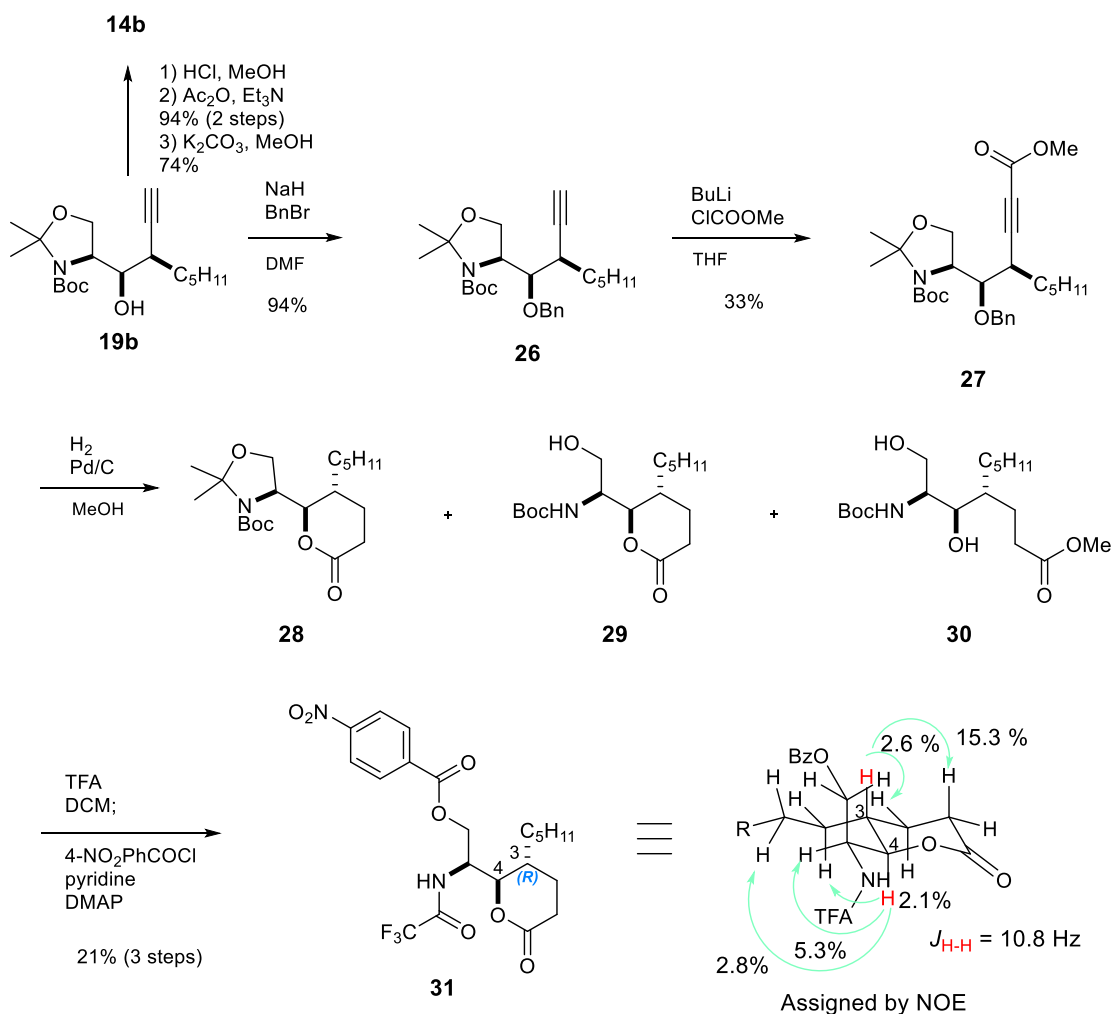


Figure 35 **25** の NOE 相関

次に、Grignard 付加反応で 2 番目に多く生じたジアステレオマーである **19b** を出発物とし、同様の変換を行った。(Scheme 26) アセトニドの脱保護と *N*-アセチル化によって得られた化合物は **14b** であったことから、このジアステレオマーは(*R,R,R*)-Ph-SKP を用いた反応の主生成物である **12-RR** に対応する化合物であることを確認した。

19b のヒドロキシ基をベンジル保護し、アルキン末端にメトキシカルボニル基を導入して **27** とした。接触水素化によりアルキンの還元とベンジル基の脱保護を行ったところ、6 員環ラク톤の形成とアセトニドの脱保護も部分的に進行し、**28**、**29**、**30** の混合物を与えた。この混合物をトリフルオロ酢酸で処理し、アセトニドの脱保護、ラクトン化を完全に進行させるとともに、Boc 基を脱保護した。さらに one pot で 4-nitrobenzoyl chloride を加えたところ、O 上にベンゾイル基、N 上にトリフルオロアセチル基を有する **31** が得られた。この化合物の NOE を測定したところ、Scheme 26 に示したような相関が観測されたことから、C3 位アルキル基の配置は *R* であると決定した。

以上の結果から、(*R,R,R*)-Ph-SKP を用いた条件での主生成物 **12-RR** は、4 位ヒドロキシ基が *R*、3 位アルキル基が *R* の立体化学を有しているとわかった。



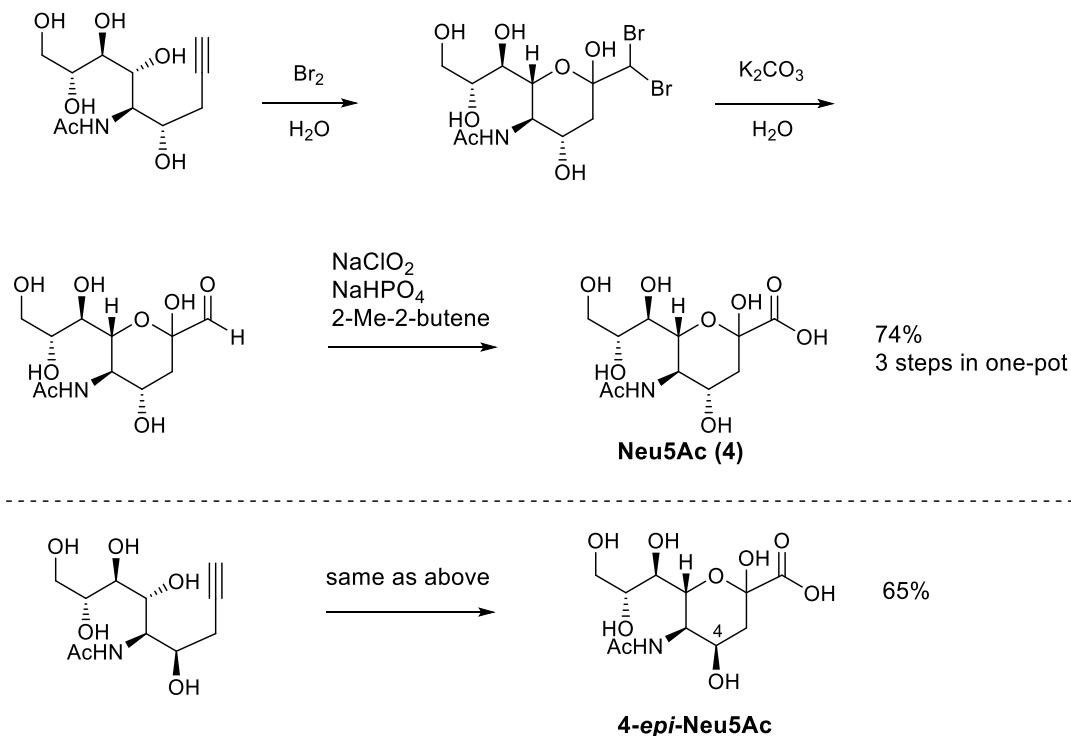
Scheme 26 **12-RR** 3 位の立体化学決定のための変換と NOE 相関

3.2.5 シアル酸への変換検討(1)―先行手法の踏襲

置換基を有するアレニルホウ酸エステルを用いたプロパルギル化反応の条件が確立できたので、次にシアル酸誘導体への変換を試みた。

当研究室で以前報告した方法は以下の通りである。(Scheme 27)⁷⁵ すなわち、先のプロパルギル化反応により得られた付加体に水中で臭素を作用させると、アルキン部のプロモ化と同時に分子内環化が進行し、環状ジブロモ化合物を生じる。塩基を加えてジブロモメチル基をアルデヒドへと変換したのち、ピニック酸化の条件でカルボン酸へと酸化することにより、プロパルギル化体からワンポットで天然物である Neu5Ac の全合成に成功している。立体化学が異なる付加体からも、同様の条件により、非天然型の立体配置を有するシアル酸誘導体を良好な収率で合成可能である。C3 位にペンチル基を有する付加体も、

これと同じ条件によりシアル酸誘導体へと変換可能であると考え、まずはこの手法を踏襲することとした。

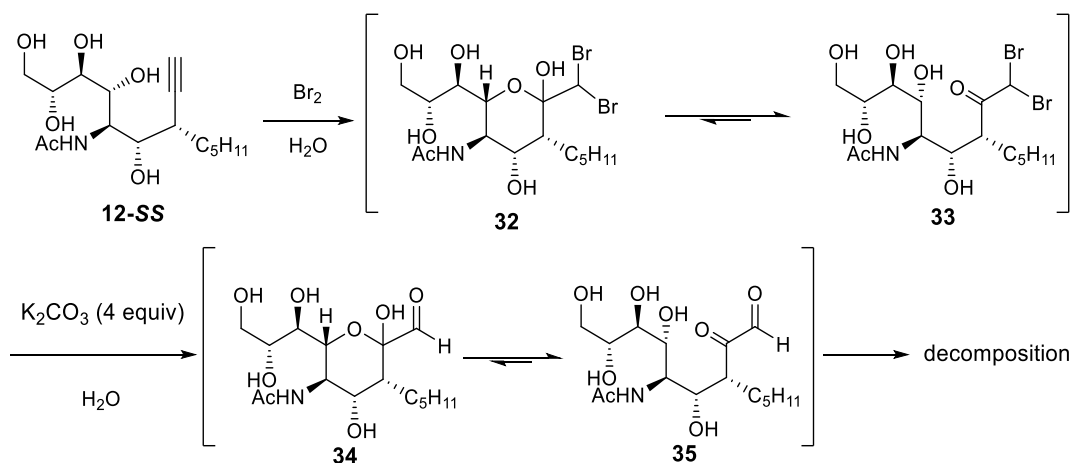


Scheme 27 プロパルギル化生成物から Neu5Ac への変換

しかし、**12-SS** を原料として実際に反応を行ったところ、1 段階目で予期せぬ副生成物が生じているのが観測され、そのままワンポットで塩基を加えても、望むアルデヒド **34** の生成は確認できなかった。(Scheme 28)

生成物を精査したところ、1 段階目で得られたジブロモ体 **32** には相当量の開環体 **33** が含まれていることが判明した。これはペンチル基の立体障害により環化が不利になったため生じたものであると推測される。

同様のことが 2 段階目でも起こった場合、 α -ケトアルデヒド **35** が生じることになる。この中間体は非常に高い反応性を有すると考えられ、系中に存在する過剰の塩基などと反応して種々の望まない化合物を与えているのではないかと推測した。

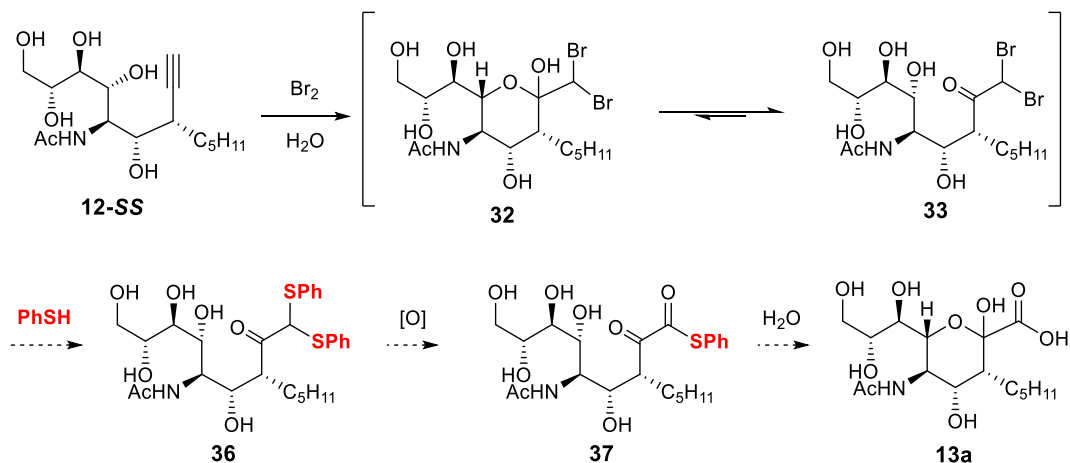


Scheme 28 **12-SS** からシアル酸誘導体への変換検討

このことから、望みとする C3 置換シアル酸誘導体への変換には、不安定なケトアルデヒドが生成しない、新たな合成ルートの開発が必要であるとわかった。

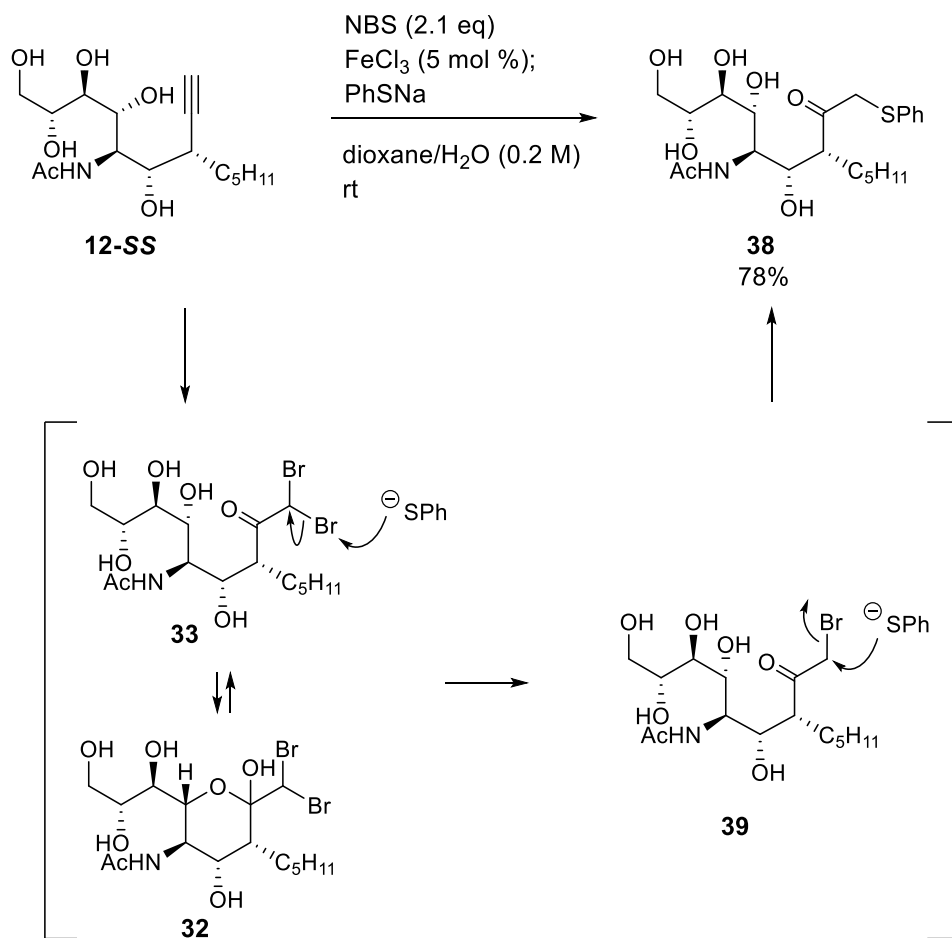
3.2.6 シアル酸への変換検討(2)―硫黄原子の活用

ケトアルデヒドと同じ酸化状態を有するが、より安定と考えられる中間体として、次のような戦略を立案した。すなわち、ジブロモメチルケトン **33** をチオールで処理して、ジチオアセタール **36** へ導くというものである。得られたジチオアセタールは、酸化によりチオエステル **37** へと変換することで目的のシアル酸誘導体 **13a** へと誘導できると期待した。(Scheme 29)



Scheme 29 ジチオアセタールを経由する戦略

上記の戦略の元、実際に反応を行った。(Scheme 30) **12-SS** のアルキン部に対し、含水溶媒中、塩化鉄触媒存在下 NBS を作用⁸⁷させてジブロモメチルケトン **33** へと変換したのち、ワンポットでナトリウムベンゼンチオラートを作用させた。すると、当初想定したジチオアセタール **36** ではなく、フェニルチオ基を一つだけ有する化合物 **38** が 78%の収率で得られた。これはおそらくチオラートイオンが中間体 **33** のブロモ基と S_N2 反応を起こした結果生じたものと推測される。



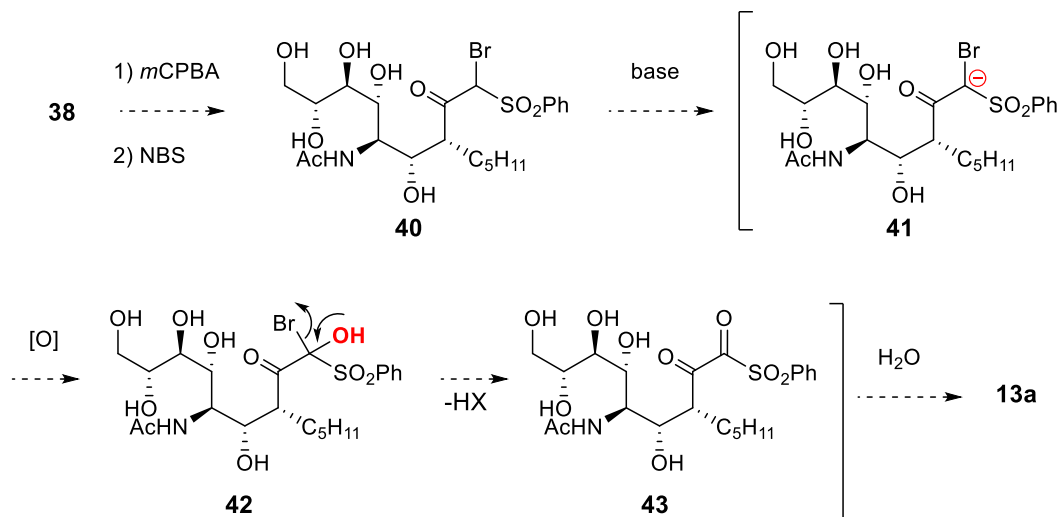
Scheme 30 ナトリウムベンゼンチオラートとの反応

予期せず得られた化合物ではあるが、**38** から望むケトカルボン酸へと変換できると考え、以下のようなルートを再立案した。(Scheme 31)

まず、メチレン部の酸性度を上げて酸化反応を進行させやすくするために、チオエーテルをスルホンまで酸化したのち、NBS などでブロモ化を行って **40** を合成する。次いで最

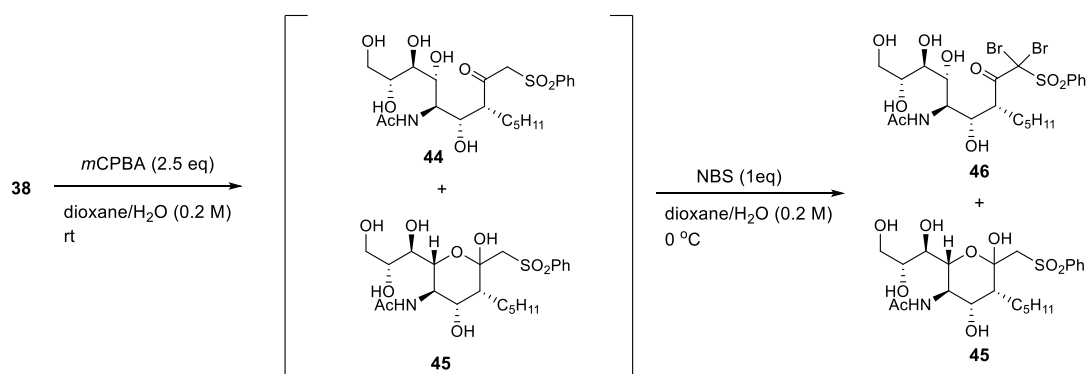
⁸⁷ Catano, B.; Lee, J.; Kim, C.; Farrell, D.; Petersen, J. L.; Xing, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 412 4.

も酸性度の高いプロトン塩基で引き抜いたところに酸化剤を加え、酸素原子を導入した **42** とする。ヒドロキシ基からの押し出しによりブロモ基が脱離すればアシルスルホン **43** となり、これが加水分解されることで、望むカルボン酸 **13a** へと変換されると考えた。



Scheme 31 フェニルチオ体を活用する戦略

実際に、**38** に 2.5 当量の *m*CPBA を作用させたところ、酸化反応がスムーズに進行しスルホンが得られた。生成物は開環体 **44** と閉環体 **45** の混合物であったが、そのまま 1 当量の NBS を作用させたところ、メチレン部がジブロモ化された化合物 **46** と未反応の閉環体スルホン **45** の混合物を与えた。(Scheme 32)

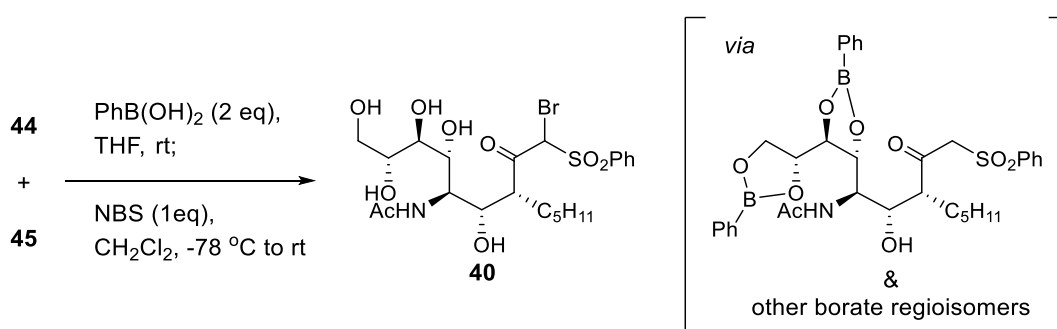


Scheme 32 フェニルチオ体 **38** からの変換

このような反応性を示したのは、いったん生成したモノブロモ体 **40** の開環体が酸性度のきわめて高いメチレン部を有しており、原料の閉環体 **45** が系中で開環するよりも優先して NBS と反応してしまったために生じたと考えられる。ジブロモ体 **46** の臭素原子を水酸化物イオンで置換できれば **42** へと変換できるとも考えたが、ケトンの α 位炭素に複数

の電子求引基が結合した化合物を水酸化物イオンで処理すると、ハロホルム反応と同様の機構により一炭素減じられたカルボン酸を与えることが知られているため⁸⁸、シアル酸誘導体への変換は困難であると予想される。したがって、選択的にモノブロモ化が行える条件の探索が必要であると考えた。

先の考察より、原料を開環体に固定した状態で反応を行えば改善が可能であると期待し、ポリオール部位を系中でハウ酸エステルとする手法を試みた。開環体 **44** と閉環体 **45** の混合物をフェニルボロン酸とともに室温で攪拌してから、低温で 1 当量の NBS を加えたところ、期待通り高い選択性でモノブロモ体 **40** を得ることに成功した。(Scheme 33)



Scheme 33 ハウ酸エステルによる保護を活用したブロモ化

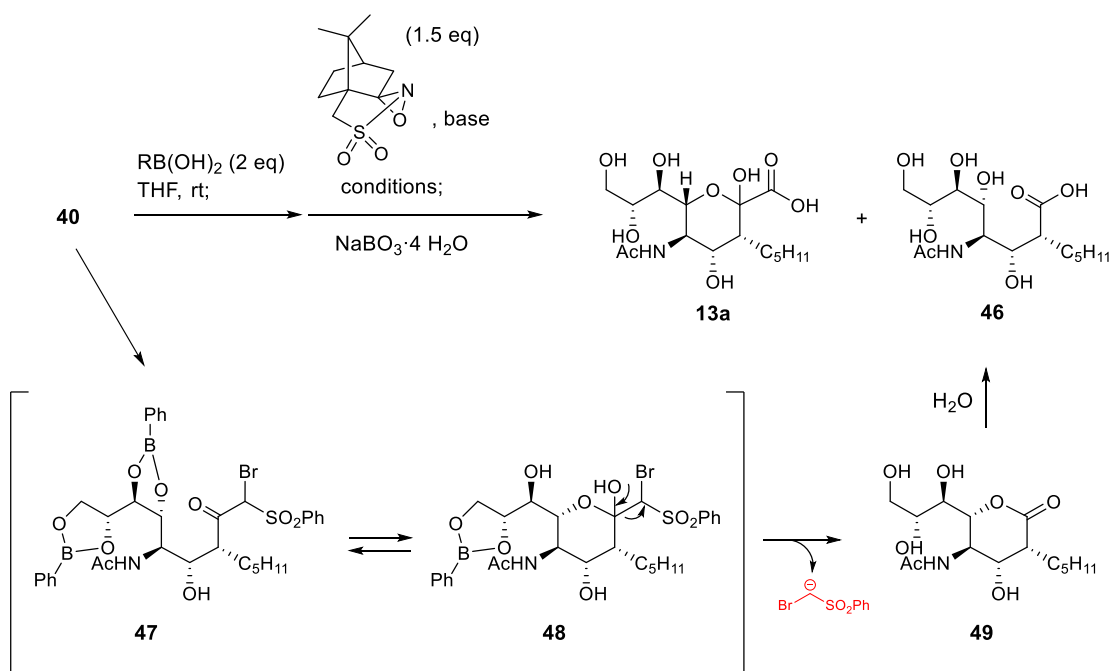
モノブロモアシルスルホン **40** が得られたので、続くケトカルボン酸への酸化の条件を検討した。酸性度の高いアシルスルホン構造を有する開環体の存在比を上げるべく、ここでもフェニルボロン酸エステルとしてヒドロキシ基を予め保護する戦略を採った。エステルの形成を確認後、塩基を加えてアシルスルホンを脱プロトン化し、カンファースルホンルオキサジリジンを経由させる Davis 酸化の条件に付した。しかし、目的とするシアル酸誘導体 **13a** は少量しか得られず、減炭したカルボン酸 **46** が主に得られる結果となった。(Table 13, entry 1) 用いるボロン酸をメチルボロン酸に変えると、今度は減炭体 **46** のみを与える結果となった(Entry 2)。ハウ酸エステルの加水分解を極力抑えるため、非水溶媒系を用い、塩基も DBU に変更することも試みたが、主生成物はやはり減炭した化合物であった(Entry 3)⁸⁹。酸化剤であるオキサジリジン非存在下、モノブロモ体のフェニルボロン酸複合体 **47** と塩基のみを混合しても減炭体を得られることから(Entry 4)、減炭体の生成機構は、目的物 **13a** が過剰酸化されているのではなく、ハウ酸エステルが部分的に外

⁸⁸ Suryakiran, N.; Prabhakar, P.; Reddy, T. S.; Mahesh, K. C.; Rajesh, K.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 877.

⁸⁹ 減炭体は非水溶媒中での条件では 6 員環ラク톤 **49** として得られた。

れることで閉環体 **48** を生じ、ヒドロキシ基の押し出しによりブロモスルホニルメチル基が脱離することにより生じたものと推測している。

Table 13 Davis 酸化の条件検討



| entry | RB(OH) ₂ | base | conditions | 13a (TM) | 46 | 49 |
|----------------|----------------------|--------|---|----------|-------|-------|
| 1 | PhB(OH) ₂ | KOt-Bu | Dox-H ₂ O, rt, 1 h | minor | major | - |
| 2 | MeB(OH) ₂ | KOt-Bu | THF-H ₂ O, rt, o.n. | - | only | - |
| 3 | PhB(OH) ₂ | DBU | CH ₂ Cl ₂ , 0 °C to rt, 3 h | trace | - | major |
| 4 ^a | PhB(OH) ₂ | DBU | CH ₂ Cl ₂ , 0 °C to rt, 3 h | - | - | only |

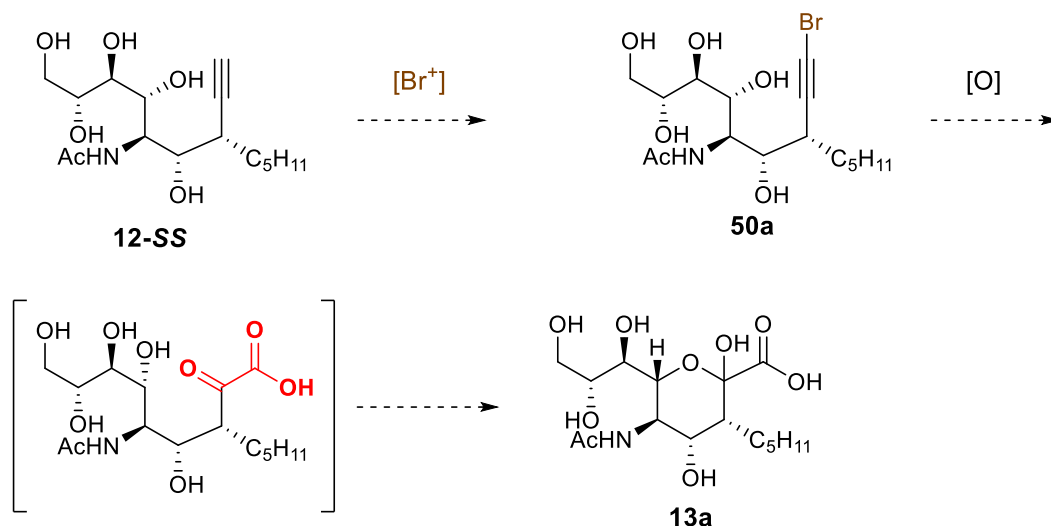
The approximate ratios of products were determined by LCMS analysis of the reaction mixtures. (a) without oxazolidine

以上の結果を受け、本ルートによるシアル酸への変換は難しいと判断し、新たなルートの立案を行うこととした。

3.2.7 シアル酸への変換検討(3)－アルキンの直接的酸化

ここまで検討してきたルートは、いずれもアルキン部の酸化度を段階的に上げていくことでケトカルボン酸構造を構築するという戦略である。しかしながら、中間体として経由するケトアルデヒドや、それに相当する酸化度を有する各種化合物は不安定なものが多く、そのため各種の望まない反応を引き起こしていることが示唆された。また段階的に酸化を行うため、工程数が長くなりがちであるという問題点も抱えている。

そこでさらなる改良ルートとして、安定な中間体から、一度の酸化でケトカルボン酸へ直接導ける条件を検討することとした。そのような変換を実現できるルートの一つとして、アルキン末端に臭素などのハロゲンを導入した **50a** を得たのち、適当な酸化剤を作用させるルートが考えられる。(Scheme 34)



Scheme 34 ブロモアルキンを経る戦略

本手法は Neu5Ac や KDO の全合成に実際に用いられている手法を参考にしたものである。Yao らは Neu5Ac の全合成に際し、すべてのヒドロキシ基が保護されたブロモアルキンを $KMnO_4$ で酸化して目的物を得ている⁴⁹。(Scheme 11) また Crich らは KDO の全合成において、ブロモアルキンのオゾン酸化により、望むケトエステルへと中程度の収率で変換している⁹⁰。これらの手法では、末端炭素の酸化度があらかじめ上げられているため、二段階目の酸化で目的のケトカルボン酸が直接生成している。これによりケトアルデヒドやその等価体などを経由せず、それら不安定中間体に由来する、種々の望まない副反応を抑制することができていると考えられる。

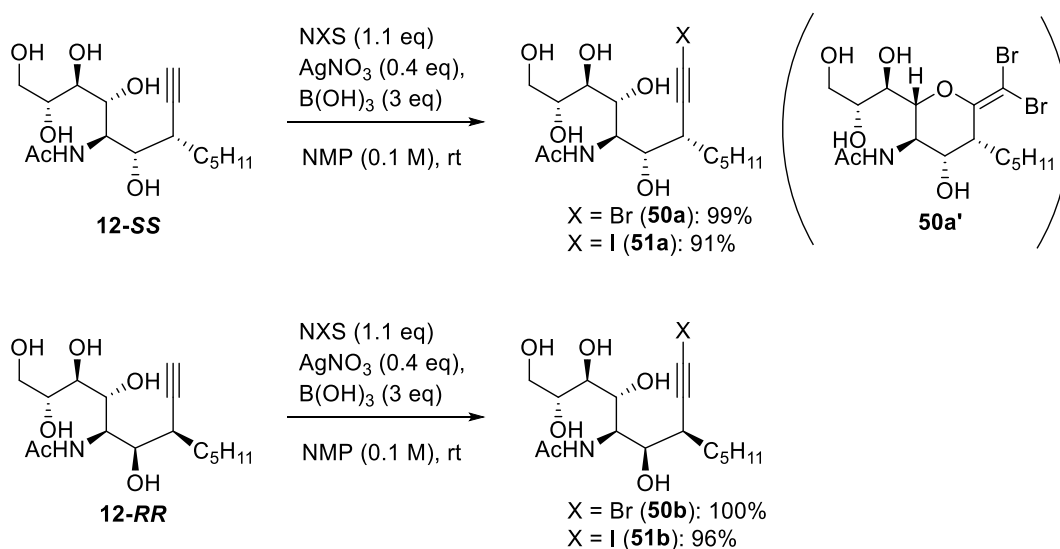
始めに、アルキン末端のハロゲン化について検討した。(Scheme 35) **12-SS** に対し、硝酸銀存在下で NBS を作用させた⁹¹。すると、目的物 **50a** は得られたものの、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは分離不能な環状ジブロモ化合物 **50a'**が目的物 **50a** と同程度の割合で副生した。これは分子内に存在するヒドロキシ基とアルキン部との環化

⁹⁰ Crich, D.; Navuluri, C. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6288.

⁹¹ Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 727.

が競争して起こったため生じたものである。そこで反応系中でヒドロキシ基を保護する目的で、添加剤として3当量のホウ酸を加えて反応を行った。すると期待通りヒドロキシ基の関与が抑制され、ブロモアルキン **50a** が選択的かつ定量的に得られた。さらに、ハロゲン化剤を NIS に変えることで、ヨードアルキン **51a** もほぼ定量的に得ることが可能であった。

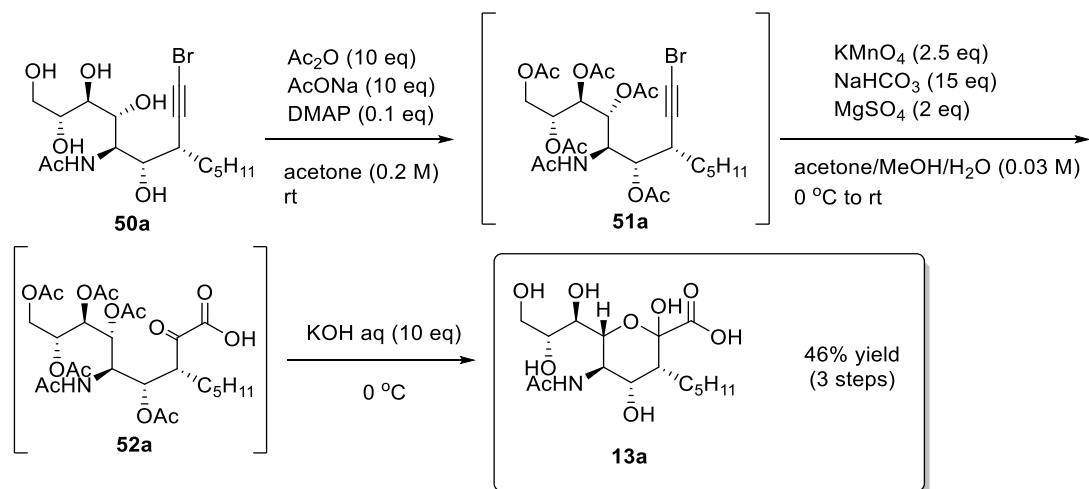
(*R,R,R*)-Ph-SKP を用いて合成した **12-RR** から、同じ条件で定量的にブロモアルキン **50b**、ヨードアルキン **51b** が得られた。



Scheme 35 ハロアルキンの合成

ブロモアルキンが問題なく得られたので、二段階目の酸化について検討を開始した。

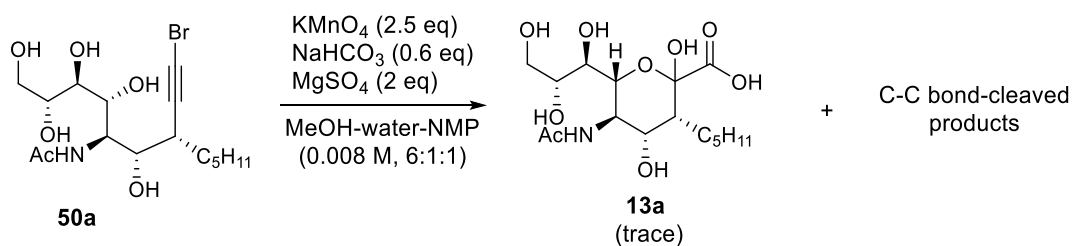
手始めに、Yao らによる Neu5Ac 合成を参考に、ヒドロキシ基を保護した基質からの酸化を試みた。(Scheme 36) すべてのヒドロキシ基をいったんアセチル基でマスクしたのち、Yao らが用いている弱塩基性条件⁴⁹で過マンガン酸カリウムを作用させたところ、期待した通りに酸化反応が進行し、対応するケトカルボン酸 **52a** へ変換できた。次いで全てのアセチル基を除去することで、3 位に置換基を有するシアル酸誘導体 **13a** を、ブロモアルキンからワンポットで、46%の収率で得ることに成功した。C3 位置換基の立体障害により最終物も開環体が有利になる可能性も危惧されたが、本合成ルートにより得た標品は ¹H NMR から環化体のみを与えていることが示唆された。



Scheme 36 ヒドロキシ基を保護したハロアルキンの酸化

このようにアルキン部をケトカルボン酸へ直接酸化すれば、開環体に由来する望まない副反応を抑制しながら、望むシアル酸誘導体への変換が可能であることがわかった。そこで、より効率的かつ迅速な合成法を確立するべく、ヒドロキシ基を保護しない基質での酸化反応を検討した。

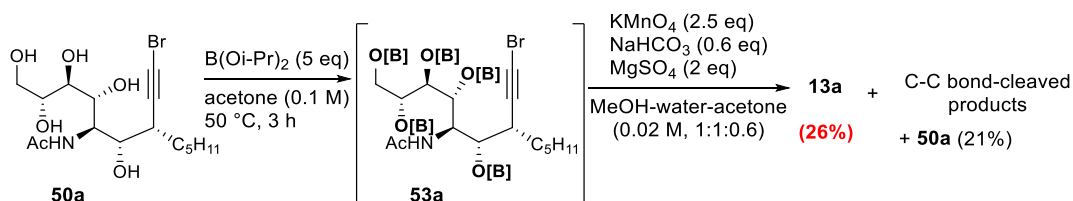
はじめに、保護体に対して用いたのと同じ条件を、ヒドロキシ基無保護のブロモアルキン **20a** に対して適用した。しかし、望む酸化反応はわずかに進行したものの、1,2-ジオールの酸化的開裂が優先し、様々な位置で C-C 結合が切断された化合物の混合物が主に得られた。(Scheme 37)



Scheme 37 無保護体の過マンガン酸酸化

先ほどと同様に、ホウ酸エステルを形成することによりヒドロキシ基を反応系中で一時的に保護すればこの副反応が抑制できると考え、ブロモアルキンに対し過剰量のホウ酸トリイソプロピルを作用させ、先に複合体を形成してから過マンガン酸カリウムを作用させることを試みた。しかしながら、望まない副反応を部分的には抑制できたものの、目的物の収率は 26%と低かった。これは過マンガン酸酸化の段階で用いる水やメタノールが、基質とホウ素の複合体を解離させてしまっているためであると思われる。(Scheme 38) プ

ロトン性溶媒を用いない条件も検討したが、同様に C-C 結合が酸化開裂した生成物を与えるか、過マンガン酸カリウムが反応溶媒に溶けないために、酸化反応がほとんど進行しないかの、いずれかの結果に終わった。



Scheme 38 ホウ酸エステル保護体の過マンガン酸酸化

そこで酸化剤のスクリーニングを行った。(Table 14)Table 1 ハロアルキンに対し種々の酸化剤を作用させ、反応混合物の LCMS を測定することにより、どのような化合物が生成しているのかをおおまかに見積もった。ブロモアルキンに対し *m*CPBA を作用させた場合や(Entry 1)、四酸化ルテニウムを系中で発生させる条件⁹²(Entry 2)では全く酸化反応が進行せず、原料が回収された。ホウ素添加剤非存在下で NBS を作用させると、環状ジブロモ化合物 **50a'**を選択的に与えることが分かったが、one pot で *m*CPBA を作用させても、それ以上の酸化反応は進行しなかった(Entry 3)。一方、ブロモアルキンに四酸化オスミウムを作用させたところ、目的物が比較的高い割合で生じることがわかった(Entry 4)。この条件においても **54a** が生成するのは、共酸化剤として用いた TBHP により目的物 **13a** が Baeyer-Villiger 型の酸化を受けているためと考えた。そこで、よりマイルドな酸化剤である NMO に変更したところ、過剰酸化体の生成を抑えることが可能であった(Entry 5)。

⁹² Müller, P.; Godoy, J *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3661.

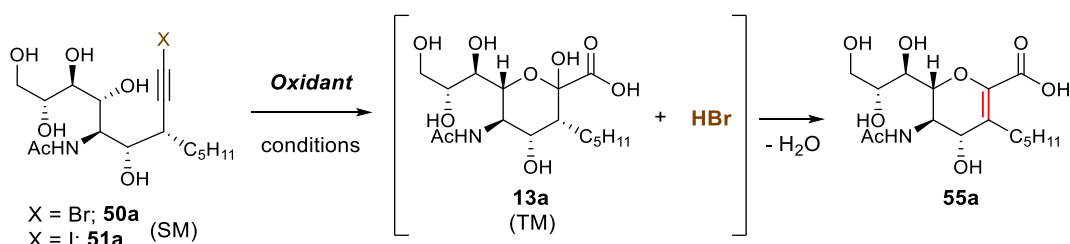
Table 14 ハロアルキンの酸化条件検討

X = Br; **50a**
X = I; **51a** (SM)

| entry | oxidant | conditions | SM | TM (13a) | 50a' | 54a |
|-------|--|----------------------------|----------|------------|----------|----------|
| 1 | <i>m</i> CPBA (5 eq.) | water-NMP, rt | +++ | - | - | - |
| 2 | RuCl ₂ (PPh) ₃ (2 mol%), PhIO (3 eq) | DCE, rt | +++ | - | - | - |
| 3 | NBS (1.5 eq) then <i>m</i> CPBA (3 eq.) | NMP, rt then NMP-water, rt | - | - | +++ | - |
| 4 | OsO ₄ (5 mol%), TBHP (5 eq) | NMP-water, rt | + | +++ | - | ++ |
| 5 | OsO₄ (5 mol%), NMO (5 eq) | NMP-water, rt | + | +++ | - | + |

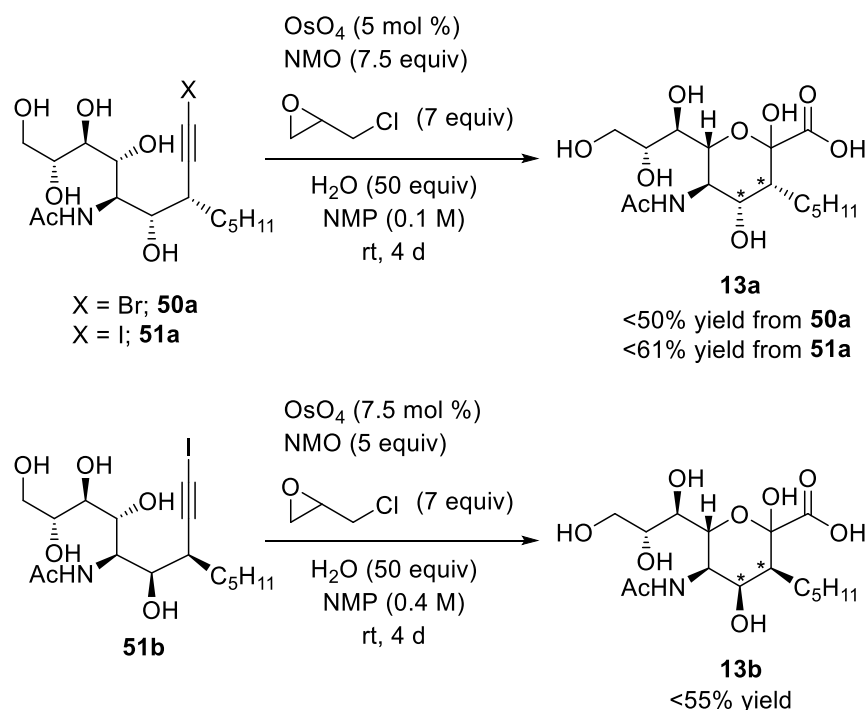
The approximate ratios of products were determined by LCMS analysis of the reaction mixtures. "+" indicates relative intensity of LCMS; +++ = strong, ++ = moderate, + = weak, - = not detected.

さらに副生成物を精査したところ、一旦生じた目的物のアノマー位ヒドロキシ基が脱水した **55a** や、そのオレフィン部が再度四酸化オスミウムと反応してジヒドロキシ化された化合物なども副生していることがわかった。この脱水は酸化反応が進行した結果生じる HBr の酸性により引き起こされるものと考えられる。(Figure 36)

Figure 36 **55a** の推定生成機構

そこで、Crich らの報告⁹³を参考に、酸のスキャベンジャーとしてエピクロロヒドリンを添加することを考えた。(Scheme 39) ブロモアルキン **50a** およびヨードアルキン **51a** に対し、触媒量の四酸化オスミウムと、共酸化剤の NMO、および大過剰のエピクロロヒドリンを作用させ室温で 4 日間反応させたところ、目的とする 3-pentyl-Neu5Ac (**13a**)を 50~61%の収率で得ることに成功した。ヒドロキシ基の立体化学が異なる **51b** から同様の条件を用いることで、3-pentyl-4-*epi*-Neu5Ac (**13b**)を中程度の収率で得ることに成功した。

⁹³ Chen, C.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1289.



Scheme 39 3位置換シアル酸誘導体への変換

なおここで得たシアル酸誘導体は、中圧逆相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行ったが、共同研究者によるのちの検討により、この手法では無機塩などの不純物が除去しきれていないことが示唆された。したがって実際の収率はここに示したものよりも低いものと推測される。

3.3 小括

筆者は、銅触媒を用いた無保護糖のプロパルギル化反応を鍵とする、新規な C3 位置換シアル酸誘導体の短工程合成法を開発した。(Figure 37) すなわち、D-ManNAc を出発物とし、銅触媒とホウ素添加剤の共存下、末端に置換基を有するアレニルボロン酸エステル **10** を用いてプロパルギル化を行うことにより、付加体 **12-SS** を高収率、かつ立体選択的に得る。アルキン末端をヨード化したのち、四酸化オスミウムにより酸化することで、C3 位置換シアル酸誘導体 **13a** が中程度の収率で得られるというものである。3,4 位の立体化学が異なるシアル酸誘導体 **13b** も、プロパルギル化に用いるリガンドの立体化学、一価銅ソース、ホウ素添加剤の適切な組み合わせを選択することにより、まったく同様の手法により合成可能である。

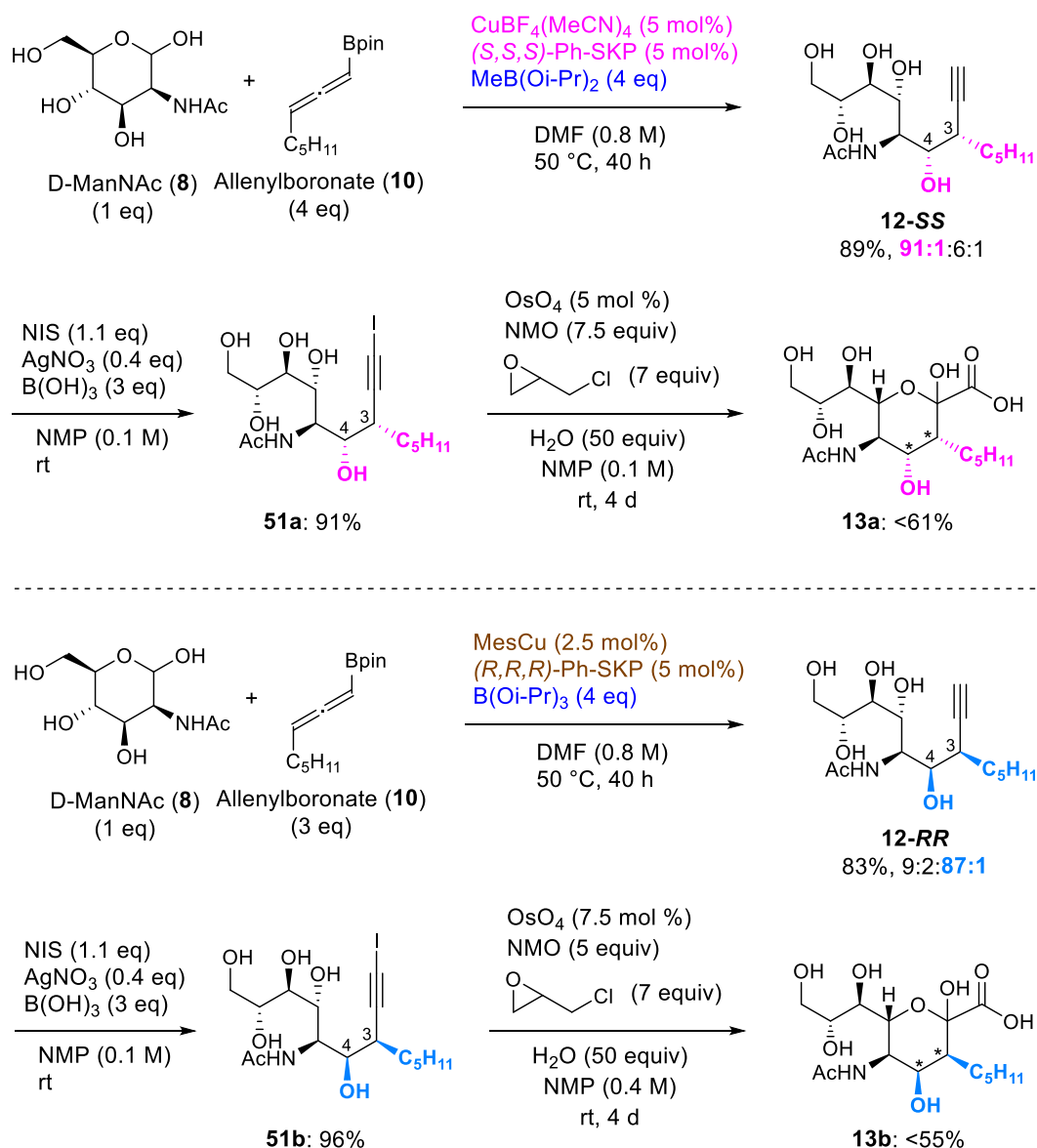


Figure 37 銅触媒を用いた無保護糖のプロパルギル化反応を鍵とする新規 C3 位置置換シア
ル酸誘導体の短工程合成法

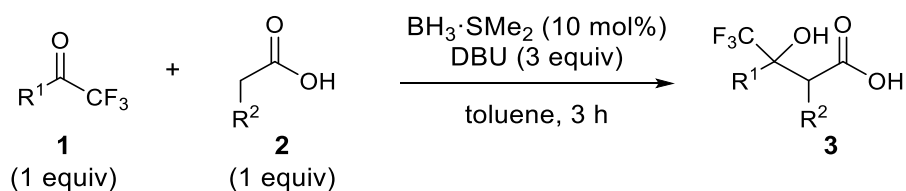
加えて、プロパルギル化の段階において、C3 位と C4 位の立体選択性は、触媒の立体化学の違いだけでなく、反応機構の違いによってももたらされていることを併せて明らかにした。すなわち、塩基性の一価銅ソースである MesCu を用いた場合、アレニルボロン酸エステルと銅触媒のトラスメタル化により生じたアレニル銅(I)が求核種として働いているのに対し、Lewis 酸性を有する CuBF_4 を銅ソースにした場合は、銅触媒の配位により活性化されたアレニルボロン酸が直接求核剤となっていることが示唆された。

容易に入手可能な 6 炭糖からわずか 3 工程で、C-3 位にアルキル基を有するシアル酸誘導体を合成できる本手法は、筆者の知る限り同化合物群の合成法の中で最も短工程な手法である。加えて、触媒あるいは基質の糖を変更することにより、各置換基を **stereo-divergent** に作り分けることも可能であるほか、共同研究者によるのちの検討により、C3 位の置換基についてもある程度の一般性を有することが示された。収率及び精製法の改善は必要であるものの、本手法は C3 位シアル酸誘導体の新規な化合物ライブラリを構築する強力な手法となり得、抗インフルエンザ薬をはじめとする種々の標的に対する、医薬品候補化合物の探索に貢献することができるのではないかと考える。

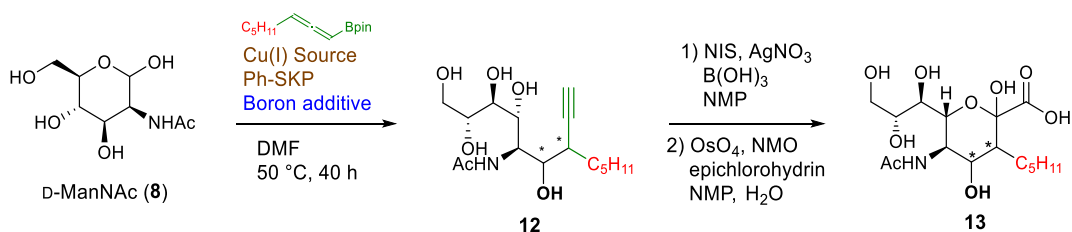
4. 総括

筆者は本博士論文研究において、高極性化合物の触媒的・化学選択的変換反応の有用性に着目し、ホウ素触媒によるカルボン酸とトリフルオロメチルケトンとのアルドール反応と、銅触媒を用いた無保護糖の立体選択的プロパルギル化を経由する 3 位置換シアル酸誘導体の短工程合成の二つの反応を開発することに成功した。

本論第 1 章では、前者の反応について最適条件を確立し、本反応が様々な基質に対して適応可能であることを示した⁹⁴。



本論第 2 章では、銅触媒を用いた無保護糖のプロパルギル化反応において、末端に置換基を有するアレニルボロン酸エステルを用いた場合の反応条件を確立し、高立体選択的に目的物を得る手法を確立するとともに、得られた付加体から 2 工程で C3 位置換シアル酸誘導体へと変換できることを示した。加えて、プロパルギル化反応では、用いる銅ソースにより反応機構が異なることを明らかにした。⁹⁵



⁹⁴ Ishizawa, K.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, 66, 231.

⁹⁵ Ishizawa, K.; Majima, S.; Wei, X.-F.; Mitsunuma, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Org. Chem.* **201** **9**, 84, 10615.

5. 謝辞

本研究を行う機会を与えていただき、またご指導ご鞭撻を賜りました、東京大学大学院薬学系研究科 金井求教授に深く感謝いたします。

また、本研究内容を直接ご指導いただき多数のご助言をいただきました、現・北海道大学大学院理学研究院化学部門 清水洋平講師に深く感謝いたします。

本研究を行うための出向の機会を与えていただきました、元・田辺三菱製薬株式会社創薬本部神経科学創薬ユニット長 田中寛氏に深く感謝いたします。また出向期間中ご支援いただきました渡辺達也マネージャー、高梨真一マネージャーをはじめとする、田辺三菱製薬株式会社の皆様に深く感謝いたします。

銅触媒を用いた無保護糖の立体選択的プロパルギル化を経由する 3 位置換シアル酸誘導体の短工程合成の研究において、共同で研究を進めていただいた東京大学大学院薬学系研究科 真島壮平修士、魏曉峰博士に深く感謝いたします。

折に触れ本研究にアドバイスをいただきました、東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室の講師、助教の皆様、研究員・学生の皆様に感謝いたします。

本研究を円滑に遂行できる環境を作って頂いた、東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室 秘書 師尾佐由利氏に感謝いたします。

最後に、2 年間の研究生生活を支援していただいた、両親・家族に深く感謝いたします。

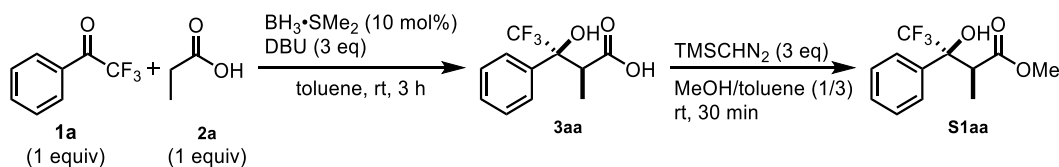
6. 実験項

6.1 General Information

NMR spectra were recorded on JEOL ECZ500 or ECX500 (500 MHz for ^1H NMR, 126 MHz for ^{13}C NMR) spectrometer. Proton and carbon chemical shifts were reported in ppm on a δ scale relative to tetramethylsilane (δ 0.00 for ^1H NMR and δ 0.00 for ^{13}C NMR) or solvent used as an internal reference. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR 410 Fourier transform infrared spectrophotometer. ESI-mass spectra were measured on a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer or Bruker microTOF for HRMS. LCMS analysis was performed on a SHIMADZU LCMS-2020. Optical rotations were measured on a JASCO P-1010 polarimeter. Kanto silica gel 60 or Kanto silica gel 60N (neutral) was used. Normal phase column chromatographies were performed with Biotage Isolera One, Biotage SNAP Ultra or Yamazen Smart Flash and Universal Column Premium. Reversed phase column chromatographies were performed with Yamazen Hi Flash ODS column. Reactions were carried out in dry solvents under air atmosphere, unless otherwise stated. Reagents were used as received from commercial sources, unless otherwise stated.

6.2 Procedure for the Boron-Catalyzed Carboxylic Acid-Selective Aldol Reaction with Trifluoromethyl Ketones

6.2.1 General Procedure for the Catalytic Aldol Reactions



A flame-dried 20 mL test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with carboxylic acid **2** (0.3-1.0 mmol, 1 equiv) and anhydrous toluene (0.33 M), before $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (1.0 M in DCM, 10 mol%) was added. After stirring for 1 h, trifluoromethylketone **1** (1 equiv) and DBU (3 equiv) were added sequentially, and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature under an argon atmosphere. The reaction was quenched with aq. HCl (1.0 M) and products were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with aq. HCl (1.0 M), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **3**.

Subsequent methyl esterification was carried out without further purification. A solution of crude **3** in MeOH-toluene (1:3, 0.4 M) was treated with TMSCHN_2 (2.0 M in Et_2O , 3 equiv), which resulted in a color change to yellow. After stirring for 30 min at room temperature, a few drops of acetic acid were added until the color of the solution disappeared. The reaction mixture was con-

centrated under reduced pressure and the remaining residue was purified by column chromatography on silica gel affording **S1**.

6.2.2 General Procedure for the Catalytic Aldol Reactions with Ligands (Table 6)

A flame-dried 20 mL test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with ligands (10 mol%) and anhydrous toluene (0.33 M), before $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (1.0 M in DCM, 10 mol%) was added. After stirring for 1 h, propionic acid **2a** (0.3 mmol, 1 equiv) was added and further stirred for 1 h. Trifluoroacetophenone **1a** (1 equiv) and DBU (3 equiv) were added sequentially, and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature under an argon atmosphere. The reaction was quenched with aq. HCl (1.0 M) and products were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with aq. HCl (1.0 M), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **3aa**. The yield and dr were determined by ^1H NMR analysis using *t*-BuOMe as an internal standard.

6.2.3 Procedure for the epimerization (Scheme 2)

A flame-dried 20 mL test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with **syn-3aa** (0.1 mmol, 1 equiv) and anhydrous toluene (0.3 M), before $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (1.0 M in DCM, 10 mol%) was added. After stirring for 1 h, DBU (3 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature under an argon atmosphere. The reaction was quenched with aq. HCl (1.0 M) and products were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with aq. HCl (1.0 M), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **3**. The yield and dr were determined by ^1H NMR analysis using *t*-BuOMe as an internal standard.

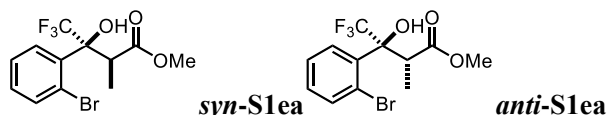
6.2.4 Procedure for the shuffling experiment (Scheme 3, Scheme 4)

A flame-dried 20 mL test tube, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with propionic acid **2a** (0.1 mmol, 1 equiv) and anhydrous toluene (0.3 M), before $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (1.0 M in DCM, 10 mol%) was added. After stirring for 1 h, the first trifluoroacetophenone (**1a** or **1c**, 1 equiv) and DBU (3 equiv) were added sequentially, and the reaction mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere. After stirring for 3 h, the other trifluoroacetophenone (**1c** or **1a**, 1 equiv) was added and further stirred for 3 h. The reaction was quenched with aq. HCl (1.0 M) and products were extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with aq. HCl (1.0

M), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the mixture of **3aa** and **3ca**. The yield and ratio of **3aa** and **3ca** were determined by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

6.2.5 Analytical Data

Methyl 3-(2-bromophenyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-2-methylbutanoate (S1ea)



Colorless oil; Yield: 62%; *syn/anti* = 1.3/1;

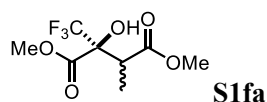
(*syn*)

R_f = 0.75 (EtOAc/hexane = 1/3); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.50-4.52 (br m, 1H), 6.22 (br s, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.42, 38.04, 52.86, 78.51 (q, ² J_{F-C} = 28.8 Hz), 120.02, 125.35 (q, ¹ J_{F-C} = 289.1 Hz), 127.53, 130.36, 131.79, 134.14, 135.55, 177.63; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ = -75.4 (s, 3F); IR (KBr): 3377, 2957, 1719, 1346, 1200, 1156, 1019, 952, 764 cm⁻¹; LRMS (ESI): m/z 363, 365 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₂H₁₂BrF₃O₃ [M+Na]⁺ 362.9814 Found 362.9822.

(*anti*)

R_f = 0.59 (EtOAc/hexane = 1/3); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, J = 5.15 Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.44 (br s, 1H), 4.91 (s, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.70 (q, ⁴ J_{F-C} = 2.6 Hz), 42.29, 52.43, 79.23 (q, ² J_{F-C} = 29.2 Hz), 120.37, 124.42 (q, ¹ J_{F-C} = 287.1 Hz), 127.37, 130.26 (2C), 136.42, 136.51, 175.77; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ = -71.5 (s, 3F); IR (KBr): 3481, 3007, 2955, 1710, 1464, 1348, 1239, 1166, 1076, 971, 762 cm⁻¹; LRMS (ESI): m/z 363, 365 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₂H₁₂BrF₃O₃ [M+Na]⁺ 362.9814, 364.9793 Found 362.9805, 364.9780.

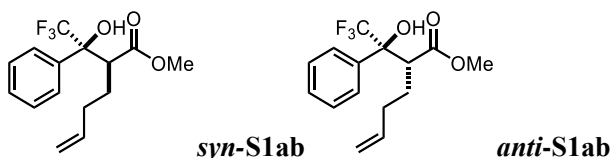
Dimethyl 2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluoromethyl)succinate (S1fa)



Colorless oil; Yield: 36%; *syn/anti* = 1.0/1;

(*diastereomixture*) $R_f = 0.37$ (EtOAc/hexane = 1/3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (d, $J = 7.45$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J = 7.45$ Hz, 3H), 3.21 (q, $J = 7.45$ Hz, 1H), 3.37 (q, $J = 7.45$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.52 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.79$ (q, $^4J_{\text{F-C}} = 2.40$ Hz), 12.89 (q, $^4J_{\text{F-C}} = 1.20$ Hz), 42.18, 42.87, 52.43, 52.52, 54.09, 54.21, 77.89 (q, $^2J_{\text{F-C}} = 28.79$ Hz), 78.29 (q, $^2J_{\text{F-C}} = 28.79$ Hz), 122.92 (q, $^1J_{\text{F-C}} = 287.91$ Hz), 123.02 (q, $^1J_{\text{F-C}} = 286.71$ Hz), 168.12, 169.88, 172.29, 173.26; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): $\delta = -75.71$ (s, 3F), -74.01 (s, 3F); IR (neat): 3473, 3011, 2960, 1751, 1467, 1440, 1283, 1247, 1180, 989, 858 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 511 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 267.0451 Found 267.0445.

Methyl 2-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-phenylethyl)hex-5-enoate (S1ab)



Colorless oil (*syn*), A white solid (*anti*); Yield: 74%; *syn/anti* = 1.9/1;

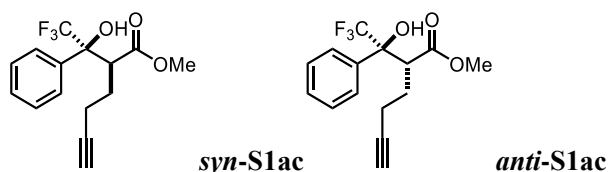
(*syn*)

$R_f = 0.60$ (EtOAc/hexane = 1/6); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ -1.20 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.83-1.86 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 12.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.91-4.96 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.52-5.61 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.96, 30.85, 46.53, 52.64, 77.88$ (q, $^2J_{\text{F-C}} = 27.7$ Hz), 116.09, 125.21 (q, $^1J_{\text{F-C}} = 288.0$ Hz), 126.02, 126.03, 128.43 (2C), 128.66, 135.25, 136.44, 176.24; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): $\delta = -77.5$ (s, 3F); IR (KBr): 3449, 3082, 2957, 1715, 1453, 1368, 1274, 1223, 1158, 961, 915, 704 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 325 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 325.1022 Found 325.1037.

(*anti*)

$R_f = 0.43$ (EtOAc/hexane = 1/6); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.99$ -2.15 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 5.03-5.09 (m, 2H), 5.80 (tdd, $J = 17.0, 10.7, 4.4$ Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.17, 31.47, 49.88, 51.87, 77.82$ (q, $^2J_{\text{F-C}} = 28.8$ Hz), 115.92, 124.44 (q, $^1J_{\text{F-C}} = 285.3$ Hz), 126.16, 126.17, 128.23 (2C), 128.75, 136.81, 137.94, 175.07; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): $\delta = -74.1$; IR (KBr): 3484, 2960, 1725, 1461, 1378, 1223, 1167, 961, 700, 649 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 325 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 325.1022 Found 325.1033.

Methyl 2-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-phenylethyl)hex-5-ynoate (S1ac)



Colorless oil (*syn*), A white solid (*anti*); Yield: 66%; *syn/anti* = 1.4/1;

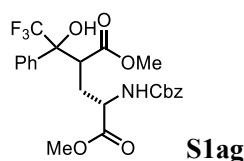
(*syn*)

R_f = 0.59 (EtOAc/hexane = 1/6); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.34-1.41 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.97-2.00 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.06 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.21, 26.76, 46.27, 52.85, 69.56, 77.86 (q, $^2J_{\text{F-C}}$ = 28.0 Hz), 82.00, 125.11 (q, $^1J_{\text{F-C}}$ = 287.5 Hz), 126.09, 126.10, 128.50 (2C), 128.78, 134.94, 175.83; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ = -77.5 (s, 3F); IR (KBr): 3466, 3278, 2956, 2942, 1717, 1447, 1375, 1221, 1163, 969, 931, 764, 702 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 323 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.0865 Found 323.0856.

(*anti*)

R_f = 0.43 (EtOAc/hexane = 1/6); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.03 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.11-2.35 (m, 4H), 3.41 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.60 (dd, J = 10.3, 4.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.76, 26.03, 49.48, 52.10, 69.50, 77.87 (q, $^2J_{\text{F-C}}$ = 28.8 Hz), 82.31, 124.37 (q, $^2J_{\text{F-C}}$ = 285.5 Hz), 126.14, 126.15, 128.28 (2C), 128.85, 137.70, 174.56; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ = -74.1 (s, 3F); IR (KBr): 3481, 3277, 3041, 2959, 1727, 1438, 1379, 1170, 1138, 960, 700 cm^{-1} ; LRMS (ESI): m/z 323 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.0865 Found 323.0856.

Dimethyl (2*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-phenylethyl)pentanedioate (S1ag)



Colorless oil; Yield: 47%; dr = 2.0/1.1/1.0/1 (determined by NMR)

(*diastereomixture*); R_f = 0.28 (EtOAc/hexane = 1/3); LRMS (ESI): m/z 506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 506.1397 Found 506.1422.

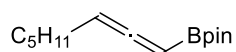
6.3 Procedure for Copper(I)-Catalyzed Stereodivergent Propargylation of Unprotected Sugars for Protecting-Group-Minimal Synthesis of C3-Substituted Sialic Acids

6.3.1 Synthesis of Allenylboronates

Synthesis of Propargyl Bromides. Triphenyl phosphine (46 mmol, 121 g) and DCM (37 mL) were added to a 500 mL flask, and the mixture was cooled to 0 °C. Bromine (44 mmol, 2.3 mL in 60 mL of DCM) was added dropwise to the solution. After generation of white precipitate, a solution of 1-octyn-3-ol (36.7 mmol, 4.6 g) and imidazole (44 mmol, 3.00 g) in DCM (75 mL) was added dropwise. After stirring for 1 h, 250 mL of hexane and 36.7 g of silica gel were added. After filtration to remove phosphine oxide, the silica gel was washed with hexane/DCM = 100:5. The crude product was purified by a silica gel column chromatography.

A General Procedure for the Synthesis of Allenylboronates. Magnesium (turnings, 5.83 g, 24 mmol) was added to a 100 mL 2-necked flask, and the flask was heated with heating gun. After cooled to rt, the flask was charged with Ar, mercury dichloride (10.9 mg, 0.04 mmol), and diethyl ether (5 mL). After addition of 3-bromooct-1-yne (20 mmol, 3.8 g in 5 mL of diethyl ether), 10 μ L of 1,2-dibromoethane was added to activate magnesium. The flask was cooled to 0 °C as soon as the Grignard reagent was formed by the boiling of diethyl ether. The Grignard reagent was transferred to a dried 200 mL 2-necked flask containing trimethyl borate (2.68 mL, 24 mmol) and diethyl ether (24 mL) at -78 °C. The reaction mixture was warmed to rt for 1 h. Then, the mixture was cooled to 0 °C, and 2 M HCl aq. (20 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic layer was transferred to 200 mL flask. To the solution, pinacol (2.36 g, 20 mmol) and magnesium sulfate (12.0 g, 100 mmol) were added. After stirring overnight, the reaction mixture was filtered and evaporated. The crude product was purified by reversed-phase column chromatography.

4,4,5,5-tetramethyl-2-(octa-1,2-dien-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane (**10**).

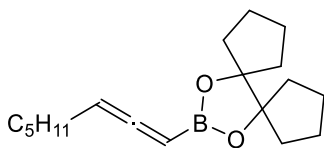


Following the general procedure described above, 1-octyn-3-ol (17.2 g, 136.5 mmol) was converted to 3-bromooct-1-yne. The pure product was obtained after purification by a silica gel column

chromatography (eluent: hexane) (pale yellow oil, 21.4 g, 113.2 mmol, 83%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.47 (1H, dt, $J = 6.9, 2.3$ Hz), 2.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.03-1.98 (2H, m), 1.56-1.51 (2H, m), 1.37-1.26 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J = 6.9$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 82.6, 74.8, 39.4, 36.0, 30.8, 26.9, 22.4, 13.9; HRMS (DART): m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{Br}^+ [\text{M}+\text{H}^+]$: 191.0253. Found: 191.0258. IR (neat, cm^{-1}): 3300, 2957, 2931, 2861, 1704, 1466, 1165, 644.

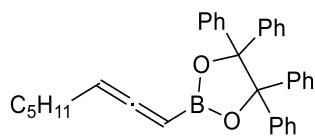
Following the general procedure described above, 3-bromooct-1-yne (6.25 g, 33.1 mmol) was converted to the title compound. The pure product was obtained after purification by Yamazen Hi Flash ODS column (M, 0-100% water/MeCN) (colorless oil, 3.77 g, 16.0 mmol, 48%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.06 (1H, q, $J = 6.3$ Hz), 4.89-4.87 (1H, m), 2.03-1.99 (2H, m), 1.42-1.38 (2H, m), 1.32-1.29 (4H, m), 1.25 (12H, d, $J = 14.3$ Hz), 0.89 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 211.0, 85.9, 83.4, 31.1, 28.7, 27.2, 24.8, 24.6, 22.5, 14.1; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{BNa}^+ [\text{M}+\text{Na}^+]$: 259.1840. Found: 259.1840. IR (neat, cm^{-1}): 3265, 2977, 2857, 1946, 1414, 1331, 1272, 1199, 969, 849, 728, 675.

12-(Octa-1,2-dien-1-yl)-11,13-dioxo-12-boradispiro[4.0.4⁶.3⁵]tridecane (10b).



According to the general procedure, 3-bromooct-1-yne (4.3 g, 22.5 mmol) was reacted with trimethyl borate (3.02 mL, 27 mmol), followed by the addition of [1,1'-bi(cyclopentane)]-1,1'-diol (3.86 g, 22.7 mmol) instead of pinacol to give the crude product. The crude product was purified by Yamazen Hi Flash ODS column (M, 0-100% water/MeCN) to afford the title compound **10b** as colorless oil (2.36 g, 8.1 mmol, 36%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.03 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.90-4.88 (1H, m), 2.02-2.00 (2H, m), 1.85-1.84 (4H, m), 1.78-1.72 (5H, m), 1.68-1.56 (5H, m), 1.42-1.33 (2H, m), 1.32-1.29 (6H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 216.5, 93.4, 85.7, 36.0, 35.2, 31.0, 28.9, 27.3, 23.1, 23.0, 22.5, 14.0; HRMS (DART): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{BO}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$: 289.2333. Found: 289.2341. IR (neat, cm^{-1}): 2959, 2872, 1946, 1415, 1341, 1188, 987, 869, 728.

2-(octa-1,2-dien-1-yl)-4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolane (10c).



A 100 mL round-bottom flask was charged with benzopinacol (5.0 g, 13.6 mmol) and toluene (13.6 mL). To the solution was added triisopropyl borate (3.46 mL, 15.0 mmol). The solution was refluxed at 105 °C with Dean-Stark apparatus. After completion of the reaction, toluene was evaporated and isopropanol (5 mL, 68 mmol) was added. The mixture was refluxed for overnight. Then, the reaction mixture was evaporated, and remained solvents were azeotropically distilled with heptane. The crude product contained two major compounds (yellow sticky oil, 6.12 g, 14.1 mmol, 104%). This mixture was used for next reaction without further purification.

According to the general procedure, 3-bromooct-1-yne (6.17 g, 33.1 mmol) was converted to an allenyl Grignard reagent. An argon-filled 200 mL flask was charged with 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolane (8.31 g, 19.1 mmol) and diethyl ether (27.3 mL). The allenyl Grignard reagent was added dropwise to the solution at -78 °C. After warmed to room temperature, the reaction was quenched with citric acid aq. (15 mL, pH = 3). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over magnesium sulfate. After filtration and evaporation, the crude product was purified by Yamazen Hi Flash ODS column (L, 0-100% water/MeCN) to obtain the titled compound **10c** as colorless sticky oil (5.18 g, 10.7 mmol, 56%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.19-7.17 (8H, m), 7.07-7.06 (12H, m), 5.27-5.26 (1H, m), 5.21 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 2.13-2.05 (2H, m), 1.54-1.47 (2H, m), 1.39-1.26 (4H, m), 0.85 (3H, t, *J* = 7.4 Hz); ¹³C {¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 217.9, 142.5, 128.5, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 95.9, 86.6, 31.2, 28.8, 27.2, 22.5, 14.0; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₄H₃₃BO₂Na⁺ [M+Na⁺]: 507.2466. Found: 507.2485. IR (neat, cm⁻¹): 3059, 2927, 2856, 1944, 1600, 1493, 1414, 1335, 1174, 1080, 1003, 976, 907, 886, 751, 698, 659, 634.

6.3.2 Procedure for propargylation of D-ManNAc in the absence of copper catalyst.

B(Oi-Pr)₃ additive condition. D-ManNAc (44.2 mg, 0.2 mmol), B(Oi-Pr)₃ (0.187 mL, 0.8 mmol), and *N,N*-dimethyl formamide (0.25 mL, 0.8 M) were put into an oven-dried test tube in a glove box. After stirred for several minutes (ManNAc did not dissolve completely), allenylboronate (0.6 mmol) was added. The test tube was capped and brought out of the glove box. The reaction mixture was stirred for 40 h at 50 °C. The reaction mixture was open to air, and MeOH (0.25 mL) was added. The reaction mixture was directly put on the injection column and purified by Yamazen Hi

Flash ODS column (M, 0-100% MeOH/water) to afford the product as a mixture of four stereoisomers.

MeB(Oi-Pr)₂ additive condition. D-ManNAc (44.2 mg, 0.2 mmol), MeB(Oi-Pr)₂ (0.146 mL, 0.8 mmol), and *N,N*-dimethyl formamide (0.25 mL, 0.8 M) were put into an oven-dried test tube in a glove box. After stirring for several minutes (ManNAc did not dissolve completely), allenylboronate (0.6 mmol) was added. The test tube was capped and brought out of the glove box. The reaction mixture was stirred for 40 h at 50 °C. The reaction mixture was open to air, and MeOH (0.25 mL) was added. The reaction mixture was directly put on the injection column and purified by Yamazen Hi Flash ODS column (M, 10-100% MeOH/water) to afford the product as a mixture of four stereoisomers.

6.3.3 Procedure for Cu-catalyzed diastereoselective propargylation.

For 2-hydroxyl sugars (Figure 27): Starting sugars (0.2 mmol), B additive (2 or 4 equiv.) and *N,N*-dimethyl formamide (0.20 mL) were put into an oven-dried test tube in a glove box and stirred for several minutes. The 0.1 M solution of CuBF₄(MeCN)₄ and Ph-SKP (1:1 mol ratio, 0.050 mL) was added, and then allenylboronate (0.6 mmol) was added after stirring for several minutes. The test tube was capped and brought out of the glove box. The reaction mixture was stirred for 15-63 h at rt or 50 °C (as indicated in Figure 27). The reaction mixture was open to air, and MeOH (0.25 mL) was added. The reaction mixture was directly put on the injection column and purified by Yamazen Hi Flash ODS column (M, 10-100% MeOH/water) to afford the product as a mixture of four stereoisomers.

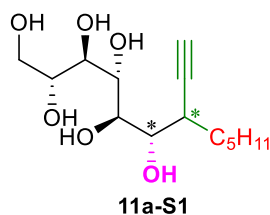
For ManNAc, MesCu-B(Oi-Pr)₃ condition. D-ManNAc (44.2 mg, 0.2 mmol), (*R,R,R*)-Ph-SKP (3.3 mg, 0.005 mmol), MesCu (0.91 mg, 0.005 mmol), B(Oi-Pr)₃ (0.187 mL, 0.8 mmol), and *N,N*-dimethyl formamide (0.25 mL, 0.8 M) were put into an oven-dried test tube in a glove box. After stirred for several minutes (ManNAc did not dissolve completely), allenylboronate (0.6 mmol) was added. The test tube was capped and brought out of the glove box. The reaction mixture was stirred for 40 h at 50 °C. The reaction mixture was open to air, and MeOH (0.25 mL) was added. The reaction mixture was directly put on the injection column and purified by Yamazen Hi Flash ODS column (M, 10-100% MeOH/water) to afford the product as a mixture of four stereoisomers, in which isomer **12-RR** is predominant.

For ManNAc, CuBF₄-MeB(Oi-Pr)₂ condition. D-ManNAc (44.2 mg, 0.2 mmol), (S,S,S)-Ph-SKP (6.6 mg, 0.01 mmol), CuBF₄(MeCN)₄ (3.1 mg, 0.01 mmol), MeB(Oi-Pr)₂ (0.146 mL, 0.8 mmol), and *N,N*-dimethyl formamide (0.25 mL, 0.8 M) were put into an oven-dried test tube in a glove box. After stirring for several minutes (ManNAc did not dissolve completely), allenylboronate (0.6 mmol) was added. The test tube was capped and brought out of the glove box. The reaction mixture was stirred for 40 h at 50 °C. The reaction mixture was open to air, and MeOH (0.25 mL) was added. The reaction mixture was directly put on the injection column and purified by Yamazen Hi Flash ODS column (M, 10-100% MeOH/water) to afford the product as a mixture of four stereoisomers, in which isomer **12-SS** is predominant.

6.3.4 General Procedure for the Separation of Isomers.

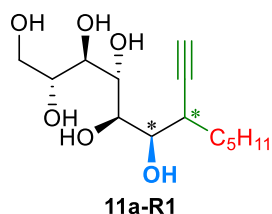
To a mixture of the four isomers of the propargylation product, EtOAc (0.33 mL, 3.36 mmol), pyridine (0.33 mL, 4.10 mmol), acetic anhydride (0.33 mL, 3.50 mmol), and a piece of DMAP were added. After stirred overnight, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. The organic layer was washed with 2 M HCl aq. and NaHCO₃ aq. and dried over sodium sulfate. After filtration and evaporation, the stereoisomers were separated by column chromatography (silica gel, 40-80% EtOAc/hexane). The obtained single diastereomer was treated with 10 equivalents of LiOH in MeOH/water (0.2 M, 1:1). After completion of the reaction, the mixture was directly put on the injection column and purified by Yamazen Hi Flash ODS column (M, 0-100% MeOH/water) to afford an analytically pure propargylated product.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-7-ethynyldodecane-1,2,3,4,5,6-hexol (**11a-S1**)



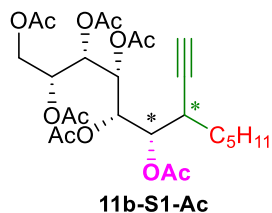
¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 3H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-ethynyldodecane-1,2,3,4,5,6-hexol (**11a-R1**)



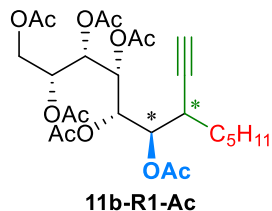
^1H NMR (CD_3OD) δ : 4.05-4.00 (m, 1H of **11a-R1** and 1H of **11a-R2**), 3.92-3.77 (m, 3H of **11a-R1**, 4H of **11a-R2** and 5H of **11a-S1**), 3.75-3.67 (m, 1H of **11a-R1**, 1H of **11a-R2** and 1H of **11a-S1**), 3.67-3.59 (m, 1H of **11a-R1**, 1H of **11a-R2** and 1H of **11a-S1**), 3.56 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H of **11a-R1**), 2.92-2.85 (m, 1H of **11a-R1**), 2.84-2.76 (m, 1H of **11a-R2**), 2.72-2.63 (m, 1H of **11a-S1**), 2.36 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H of **11a-R2** and 1H of **11a-S1**), 2.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H of **11a-R1**), 1.75-1.23 (m, 8H of all isomers), 1.01-0.86 (m, 3H of all isomers).

[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-2,3,4,5,6-pentaacetoxy-7-ethynyl-dodecyl] acetate (11b-S1-Ac**)**



^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.55-5.48 (m, 2H), 5.46-5.41 (m, 2H), 5.33-5.08 (m, 6H), 4.94 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 1H of **11b-R1-Ac**), 2.77-2.68 (m, 1H of **11b-S2-Ac**), 2.52-2.44 (m, 1H of **11b-S1-Ac**), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H of all isomers), 1.55-1.15 (m, 8H of all isomers), 0.88-0.83 (m, 3H of all isomers).

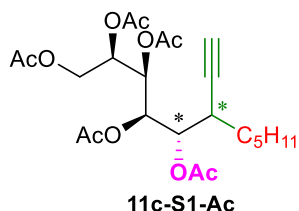
[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,3,4,5,6-pentaacetoxy-7-ethynyl-dodecyl] acetate (11b-R1-Ac**)**



^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.57 (dd, $J = 9.5, 1.4$ Hz, 1H of **11b-R1-Ac**), 5.50 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H of **11b-S1-Ac**), 5.45 (dd, $J = 9.7, 1.7$ Hz, 1H of **11b-S2-Ac**), 5.37 (dd, $J = 5.2, 3.4$ Hz, 1H of **11b-S2-Ac**), 5.32 (dd, $J = 9.5, 1.4$ Hz, 1H of **11b-R1-Ac** and **11b-S1-Ac**), 5.26-5.24 (m, 1H of

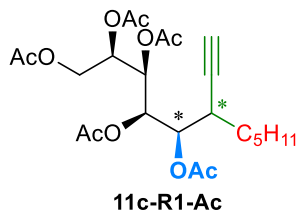
all isomers), 5.21 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H of **11b-R1-Ac**), 5.17 (dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 1H of **11b-S1-Ac** or **11b-S2-Ac**), 5.11-5.08 (m, 1H of **11b-S1-Ac** or **11b-S2-Ac**), 4.98 (dd, $J = 7.4, 5.2$ Hz, 1H of **11b-S1-Ac** or **11b-S2-Ac**), 4.94 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H of **11b-S1-Ac** or **11b-S2-Ac**), 4.89 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H of **11b-R1-Ac**), 4.29 (dd, $J = 11.5, 4.6$ Hz, 1H of **11b-R1-Ac**), 4.25 (dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz, 1H of **11b-S1-Ac** and **11b-S2-Ac**), 3.86 (dd, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1H of **11b-S1-Ac**), 3.81 (dd, $J = 12.0, 7.4$ Hz, 1H of **11b-R1-Ac** and **11b-S2-Ac**), 2.89-2.81 (m, 1H of **11b-R1-Ac**), 2.77-2.68 (m, 1H of **11b-S2-Ac**), 2.52-2.44 (m, 1H of **11b-S1-Ac**), 2.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H of all isomers), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.49-1.12 (m, 8H of all isomers), 0.88-0.83 (m, 3H of all isomers).

[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-ethynyl-undecyl] acetate (11c-S1-Ac**)**



The ^1H NMR spectrum of the crude product showed a 87:4:6:3 mixture of **11c-S1-Ac**, **11c-S2-Ac**, **11c-R1-Ac** and **11c-R2-Ac** based on the peak at δ 3.16-3.08 (m, 1H of **11c-S1-Ac**), δ 3.05-2.96 (m, 1H of **11c-S2-Ac**), δ 2.90-2.82 (m, 1H of **11c-R2-Ac**) and δ 2.69-2.62 (m, 1H of **11c-R1-Ac**). For **11c-S1-Ac**, ^1H NMR (C_6D_6) δ : 6.09 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 8.6, 3.4$ Hz, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 12.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 12.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.64-1.04 (m, 8H), 1.00-0.71 (t, $J = 6.9$ ppm, 3H).

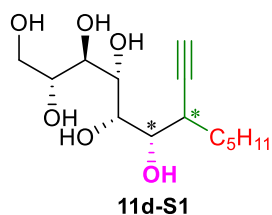
[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-ethynyl-undecyl] acetate (11c-R1-Ac**)**



The ^1H NMR spectrum of the crude product showed a 6:2:59:33 mixture of **11c-S1-Ac**, **11c-S2-Ac**, **11c-R1-Ac** and **11c-R2-Ac** based on the peak at δ 3.16-3.08 (m, 1H of **11c-S1-Ac**), δ

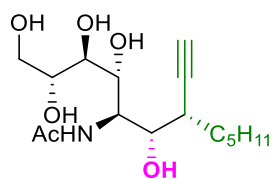
3.05-2.96 (m, 1H of **11c-S2-Ac**), δ 2.90-2.82 (m, 1H of **11c-R2-Ac**) and δ 2.69-2.62 (m, 1H of **11c-R1-Ac**). For **11c-R1-Ac** and **11c-R2-Ac**, ^1H NMR (C_6D_6) δ : 6.04 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H of **11c-R1-Ac**), 5.89 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H of **11c-R2-Ac**), 5.82 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H of **11c-R2-Ac**), 5.75 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H of **11c-R1-Ac**), 5.58 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H of **11c-R2-Ac**), 5.41-5.32 (m, 2H of **11c-R1-Ac** and 1H of **11c-R2-Ac**), 4.38 (dd, $J = 12.6, 2.9$ Hz, 1H of **11c-R1-Ac**), 4.35 (dd, $J = 12.3, 2.6$ Hz, 1H of **11c-R2-Ac**), 4.15 (dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 1H of **11c-R2-Ac**), 4.09 (dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 1H of **11c-R2-Ac**), 2.90-2.82 (m, 1H of **11c-R2-Ac**), 2.69-2.62 (m, 1H of **11c-R1-Ac**), 1.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H of **11c-R1-Ac**), 1.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H of **11c-R2-Ac**), 1.88 (s, 3H of **11c-R1-Ac**), 1.84 (s, 3H of **11c-R1-Ac**), 1.83 (s, 3H of **11c-R2-Ac**), 1.80 (s, 3H of **11c-R1-Ac** and 3H of **11c-R2-Ac**), 1.78 (s, 3H of **11c-R2-Ac**), 1.77 (s, 3H of **11c-R2-Ac**), 1.73 (s, 3H of **11c-R1-Ac**), 1.72 (s, 3H of **11c-R21-Ac**), 1.64-1.00 (m, 8H of **11c-R1-Ac** and **11c-R2-Ac**), 0.86-0.75 (m, 3H of **11c-R1-Ac** and **11c-R2-Ac**).

(2R,3R,4R,5S,6S,7S)-7-ethynyldodecane-1,2,3,4,5,6-hexol (11d-S1)



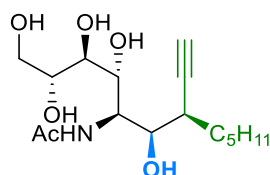
^1H NMR (CD_3OD) δ : 4.21 (dd, $J = 5.4, 2.6$ Hz, 1H of **11d-R1** and **11d-R2**), 4.15-4.11 (m, 1H of **11d-S1** and **11d-S2**), 3.97-3.91 (m, 1H of **11d-R1** and **11d-R2**), 3.86-3.54 (m, 6H of **11d-S1** and **11d-S2** and 5H of **11d-R1** and **11d-R2**), 2.84-2.79 (m, 1H of **11d-S1** and **11d-R2**), 2.70-2.64 (m, 1H of **11d-S2** and **11d-R1**), 2.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H of **11d-R2**), 2.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H of **11d-S1**), 2.37 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H of **11d-R1**), 2.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H of **11d-S2**), 1.75-1.25 (m, 8H of all isomers), 0.96-0.87 (m, 3H of all isomers).

N-((2R,3S,4R,5R,6S,7S)-7-ethynyl-1,2,3,4,6-pentahydroxydodecan-5-yl)acetamide (12-SS).



^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 4.04-4.03 (1H, m), 4.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 3.4, 10.9 Hz), 3.71-3.69 (1H, m), 3.62-3.59 (1H, m), 3.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 2.44-2.41 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.57-1.55 (2H, m), 1.45-1.37 (2H, m), 1.35-1.24 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CD_3OD): δ 174.6, 72.4, 71.4, 71.2, 71.2, 69.8, 65.2, 54.0, 51.3, 38.2, 32.7, 32.5, 27.8, 23.6, 22.7, 14.4; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 354.1887. Found: 354.1871; IR (KBr, cm^{-1}): 3362, 2929, 2861, 2596, 2495, 2427, 1614, 1552, 1441, 1370, 1079, 1021, 897, 874, 747, 617; $[\alpha]_{\text{D}}^{19.3} = -7.1$ ($c=0.12$, MeOH).

***N*-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-ethynyl-1,2,3,4,6-pentahydroxydodecan-5-yl)acetamide (12-*RR*).**



^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 4.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.83-3.81 (1H, dd, J = 2.9, 8.0 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 3.4, 11.5 Hz), 3.66-3.63 (1H, m), 3.60-3.56 (1H, m), 3.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 2.63-2.60 (1H, m), 2.38 (1H, d, J = 2.9 Hz), 1.93 (3H, s), 1.62-1.59 (1H, m), 1.52-1.47 (2H, m), 1.40-1.33 (1H, m), 1.33-1.25 (4H, m), 0.87 (3H, t, J = 6.9 Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CD_3OD): δ 173.9, 74.3, 73.0, 72.3, 72.2, 72.0, 71.9, 65.0, 55.0, 36.3, 33.0, 32.7, 28.2, 23.6, 23.6, 22.9, 14.4; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 354.1887. Found: 354.1879; IR (neat, cm^{-1}): 3307, 2930, 2860, 1650, 1548, 1426, 1377, 1310, 1082, 1038, 638; $[\alpha]_{\text{D}}^{19.4} = -6.2$ ($c=0.29$, DMSO).

6.3.5 Procedure for NMR experiments.

***CuBF₄* condition.** **10** (10.3 μL , 0.0375 mmol), $\text{CuBF}_4(\text{MeCN})_4$ (11.8 mg, 0.0375 mmol), isopropanol (2.9 μL , 0.0375 mmol), and *N,N*-dimethylformamide-*d*7 (0.75 mL, 0.05 M) were put into a dried NMR tube in a glove box and sealed firmly. ^1H , and ^{11}B NMR were measured at rt.

***MesCu* condition.** **10** (10.3 μL , 0.0375 mmol), MesCu (6.9 mg, 0.0375 mmol), isopropanol (2.9 μL , 0.0375 mmol), and *N,N*-dimethylformamide-*d*7 (0.75 mL, 0.05 M) were put into a dried NMR tube in a glove box and sealed firmly. ^1H , and ^{11}B NMR was measured at rt.

6.3.6 Procedure for Cu-catalyzed propargylation to assess the effect of boronate group.

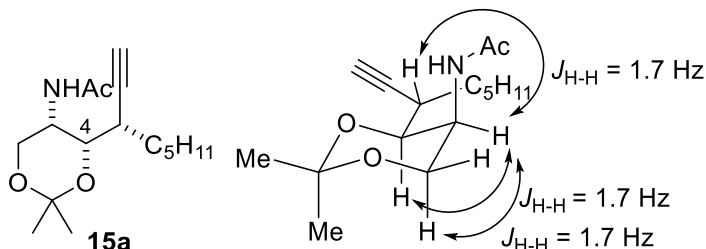
MesCu/(*R,R,R*)-Ph-SKP condition. D-ManNAc (44.2 mg, 0.2 mmol), (*R,R,R*)-Ph-SKP (3.3 mg, 0.005 mmol), MesCu (0.91 mg, 0.005 mmol), B(*Oi*-Pr)₃ (0.187 mL, 0.8 mmol), and *N,N*-dimethyl formamide (0.25 mL, 0.8 M) were put into an oven-dried test tube in a glove box. After stirring for several minutes (ManNAc did not dissolve completely), allenylboronate (0.6 mmol) was added. The test tube was capped and brought out of the glove box. The reaction mixture was stirred for 40 h at 50 °C. The reaction mixture was open to air, and MeOH (0.25 mL) was added. The reaction mixture was directly put on the injection column and purified by Yamazen Hi Flash ODS column (M, 10-100% MeOH/water) to afford the product as a mixture of four stereoisomers.

CuBF₄(MeCN)₄/(*R,R,R*)-Ph-SKP condition. D-ManNAc (44.2 mg, 0.2 mmol), (*R,R,R*)-Ph-SKP (3.3 mg, 0.005 mmol), CuBF₄(MeCN)₄ (1.6 mg, 0.005 mmol), B(*Oi*-Pr)₃ (0.187 mL, 0.8 mmol), and *N,N*-dimethyl formamide (0.25 mL, 0.8 M) were put into an oven-dried test tube in a glove box. After stirring for several minutes (ManNAc did not dissolve completely), allenylboronate (0.6 mmol) was added. The test tube was capped and brought out of the glove box. The reaction mixture was stirred for 40 h at 50 °C. The reaction mixture was open to air, and MeOH (0.25 mL) was added. The reaction mixture was directly put on the injection column and purified by Yamazen Hi Flash ODS column (M, 10-100% MeOH/water) to afford the product as a mixture of four stereoisomers.

6.3.7 Determination of Absolute Configuration of 12-SS and 12-RR

C4 position of **12-SS**: As shown in Scheme 22, **12-SS** was converted to cyclic acetal **15a** in three steps Scheme 1. The stereochemistry at C4 was assigned relative to adjacent C5 stereochemistry by *J* value of the ¹H NMR spectra.

N-[(4*S*,5*S*)-4-[(1*S*)-1-ethynylhexyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl]acetamide (**15a**)

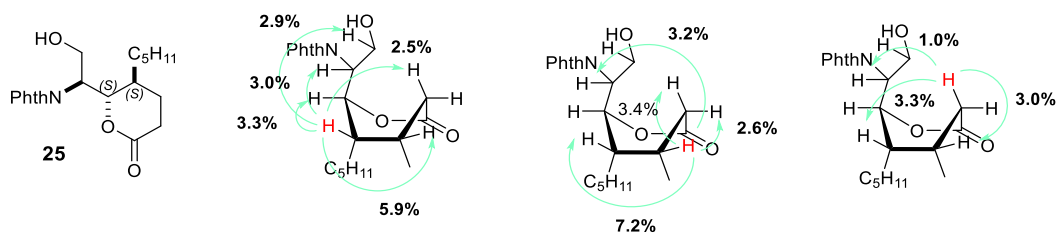


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.26-6.25 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.05-3.99 (2H, dd, *J* = 1.7, 2.0 Hz), 3.90-3.88 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz), 3.75-3.72 (1H, dd, *J* = 1.7, 12.0 Hz), 2.47-2.43 (1H, m),

2.07 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.03 (3H, s), 1.49-1.47 (8H, m), 1.44-1.37 (2H, m), 1.36-1.25 (3H, m), 1.23-1.18 (1H, m), 0.89-0.86 (3H, t, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 169.7, 99.7, 73.1, 70.4, 65.1, 44.3, 34.2, 31.2, 29.7, 29.6, 26.3, 23.4, 22.5, 18.4, 14.0; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3^+$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 304.1883. Found: 304.1870; IR (neat, cm^{-1}): 3434, 2360, 2341, 2099, 1644, 788 $[\alpha]_{\text{D}}^{21.0} = +1.3$ ($c=0.008$, MeOH).

C3 position of **12-SS**: As shown in Scheme 24 and Scheme 25, Garner's aldehyde **17** was converted to **20** in two steps. The stereochemistry of **20** was confirmed to be same as **14a** by acetylation. **20** was further converted to lactone **25** in 5 steps. The stereochemistry at C3 was determined by NOE analysis of **25**.

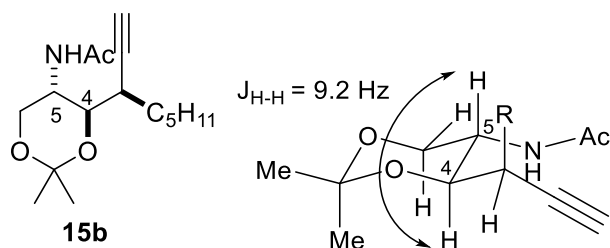
2-[(1*S*)-2-hydroxy-1-[(2*S*,3*S*)-6-oxo-3-pentyl-tetrahydropyran-2-yl]ethyl]isoindoline-1,3-dione (25**)**



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88-7.86 (2H, m), 7.77-7.76 (2H, m), 4.62-4.59 (1H, m), 4.04-3.96 (3H, m), 3.51-3.49 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 2.63-2.60 (1H, dd, $J = 5.16, 8.02$ Hz), 2.44-2.39 (1H, m), 2.36-2.30 (1H, m), 1.97-1.95 (1H, m), 1.77-1.72 (1H, m), 1.46 (1H, s), 1.26-1.18 (8H, m), 0.82-0.79 (3H, t, $J = 6.87$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 174.3, 169.8, 134.5, 131.6, 123.7, 72.4, 62.3, 55.5, 39.9, 32.0, 31.3, 29.2, 25.5, 23.8, 22.5, 14.0; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5^+$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 382.1625. Found: 382.1620; IR (neat, cm^{-1}): 3420, 2928, 2360, 1705, 1376, 1088, 723; $[\alpha]_{\text{D}}^{22.9} = -17.3$ ($c=0.003$, MeOH).

C4 position of **12-RR**: As shown in Scheme 23, **12-RR** was converted to cyclic acetal **15b** in three steps. The stereochemistry at C4 was assigned relative to adjacent C5 stereochemistry by J value of the ^1H NMR spectra.

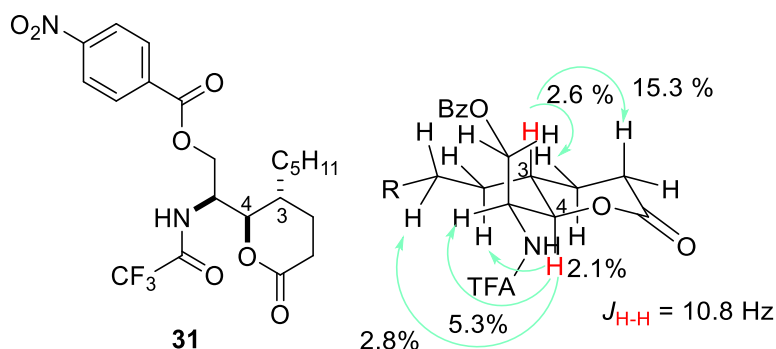
***N*-[4*R*,5*S*]-4-[(1*R*)-1-ethynylhexyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl]acetamide (**15b**)**



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ : 5.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.18-4.12 (1H, m), 3.96 (1H, dd, $J = 11.7, 5.2$ Hz), 3.76 (1H, dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 11.7, 7.2$ Hz), 2.62-2.60 (1H, m), 2.14 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 1.97 (3H, s), 1.63-1.47 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.30 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 169.9, 99.5, 72.9, 71.1, 62.9, 47.8, 34.7, 31.5, 30.1, 27.4, 27.2, 23.5, 22.5, 20.5, 14.0; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3^+$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 304.1883. Found: 304.1870; IR (neat, cm^{-1}): 3289, 2928, 1654, 1558, 1374, 1199, 1033, 624; $[\alpha]_{\text{D}}^{21.3} = +8.2$ ($c=0.022$, MeOH).

C3 position of **12-SS**: As shown in Scheme 24 and Scheme 26, Propargylation of Garner's aldehyde provided **19b**. The stereochemistry of **19b** was confirmed to be same as **19a** by three-step conversion. **19b** was further converted to lactone **31** in 5 steps. The stereochemistry at C3 was determined by NOE analysis of **31**.

[(2*S*)-2-[(2*R*,3*R*)-6-oxo-3-pentyl-tetrahydropyran-2-yl]-2-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]ethyl] 4-nitrobenzoate (31**)**



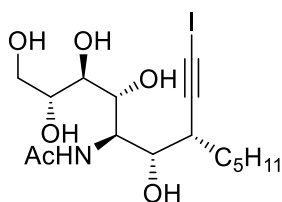
^1H NMR (392 MHz, CDCl_3): δ 8.31-8.28 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.16-8.14 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.83-4.78 (1H, m), 4.69-4.65 (1H, dd, $J = 3.6, 11.7$ Hz), 4.52-4.47 (1H, dd, $J = 8.5, 11.7$ Hz), 4.30-4.27 (1H, dd, $J = 2.7, 10.8$ Hz), 2.73-2.66 (1H, m), 2.57-2.52 (1H, m), 2.14-2.08 (1H, m), 1.88-1.85 (1H, m), 1.69-1.54 (3H, m), 1.49 (1H, m), 1.32 (6H, m), 0.92-0.89 (3H, t, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 169.6, 164.6, 158.5-157.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 60.0$ Hz), 134.4, 115.1-105.5 (q, $J_{\text{C-F}} =$

400.7 Hz), ; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{25}F_3N_2NaO_7^+$ $[M+Na^+]$: 474.1614. Found: 497.1517; IR (neat, cm^{-1}): 3309, 3084, 2932, 2861, 1731, 1608, 1530, 1458, 1350, 1319, 1275, 1179, 1104, 1015, 874, 857, 835, 784, 720; $[\alpha]_D^{22.7} = -11.8$ ($c=0.028$, MeOH).

6.3.8 General Procedure for the synthesis of C3-substituted sialic acid.

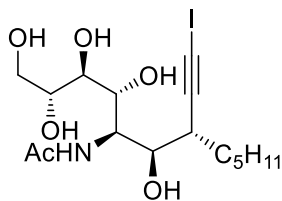
Iodination of propargylated product: To a test tube, **12-SS** or **12-RR** (1 equiv.), boric acid (3 equiv.), silver nitrate (0.4 equiv.), and NMP (0.2 M) were added. The test tube was filled with an argon gas. After stirring for 5 min, *N*-iodosuccinimide (1.1 equiv.) was added. The test tube was then covered with aluminum foil. After confirming the termination of the reaction by TLC, the reaction mixture was directly charged to an inject column. It was purified by Yamazen Hi Flash ODS column (1 wt% NaI aq., distilled water, then 0-100% MeOH/water) to obtain **51a** (91%) or **51b** (96 %).

***N*-[(1*R*,2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-(2-iodoethynyl)-1-[(1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl]octyl]acetamide (**51a**)**



1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.32-4.14 (m, 3H), 3.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.32-1.10 (m, 6H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

***N*-[(1*R*,2*R*,3*S*)-2-hydroxy-3-(2-iodoethynyl)-1-[(1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl]octyl]acetamide (**51b**)**

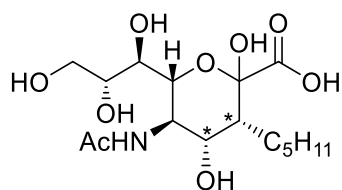


1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 4.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 7.4, 2.9$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.9, 5.7$ Hz,

1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 2H), 1.44-1.17 (m, 5H), 0.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

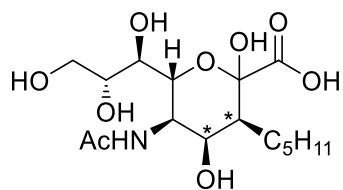
OsO₄ oxidation to 3-substituted sialic acid: To a test tube, **50** or **51** (1 equiv.), 4-methylmorpholine *N*-oxide (5 equiv.), epichlorohydrin (7 equiv.), water (50 equiv.) and NMP (0.2-0.4 M) were added. After stirring for several minutes until the substrates dissolved completely, osmium tetroxide (2.5 wt% in *tert*-butanol, 0.1 equiv.) was added. After stirred for 2 days, osmium tetroxide (2.5 wt% in *tert*-butanol, 0.05 equiv.) was added and further stirred for 2 days. The reaction was quenched with 1.5 M sodium sulfite solution and put into the inject column. It was purified by Yamazen Hi Flash ODS column (L, 0-100% MeOH/0.1% TFA in water) and all fractions were collected into vials containing Et₃N. Each fraction was analyzed by LC/MS and the fractions containing 378 anion peak were collected. After evaporation, the crude product was purified by Yamazen Hi Flash ODS column (L, 0-100% MeOH/0.5% AcOH in water). Each fraction was analyzed by LC/MS and the fractions containing 378 anion peak were collected. **13** was obtained after concentration as white amorphous contains some impurities.

(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamido-2,4-dihydroxy-3-pentyl-6-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl]tetrahydropyran-2-carboxylic acid (13a**)**



<50% yield from **50a**, <61% yield from **51a** (may contain some inorganic salts); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (4H, s), 3.99-3.97 (1H, m), 3.91-3.90 (1H, m), 3.78 (1H, dd, $J = 2.9, 11.5$ Hz), 3.67-3.58 (4H, m), 3.46 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 2.50 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.74-1.73 (1H, m), 1.64-1.63 (2H, m), 1.51-1.48 (1H, m).

(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-5-acetamido-2,4-dihydroxy-3-pentyl-6-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl]tetrahydropyran-2-carboxylic acid (13b**)**



<55% yield from **51b** (may contain triethylammonium salts); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.97 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.04 (4H, s), 4.23 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.09-4.07 (1H, m), 4.04 (1H, m), 3.79 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 2.9 Hz), 3.70-3.67 (1H, m), 3.63-3.59 (1H, m), 3.50 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.72-1.67 (2H, m), 1.54 (1H, m), 1.32-1.23 (1H, m).