

論文の内容の要旨

論文題目 高極性化合物の触媒的・化学選択的変換反応

氏 名 石澤 公平

背景

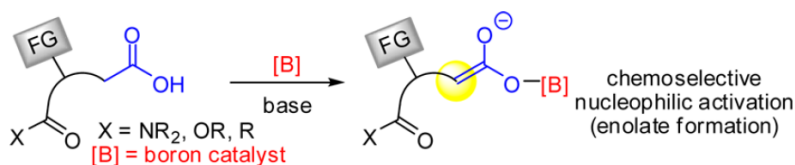
アミノ酸をはじめとするカルボン酸や、糖の誘導体などは生体内において様々な機能を有する化合物であり、創薬の現場でも取り扱うことの多い化合物群である。これらが有するカルボキシル基や水酸基などの高極性官能基は、一般に高い反応性を有するため、複雑な分子の構築にあたってはそれら官能基との化学選択性が重要な課題となる。保護基を用いてそれらの反応性を落とす戦略は頻用されるが、目的分子の構築には本来不必要な保護・脱保護が必要となり、全体の工程数が長くなるという欠点を有している。

筆者はこの点に対し、触媒を効果的に用いることで高極性官能基との選択性を制御することができれば、高極性化合物を効率的に変換できる新手法となりうると期待した。以上の背景をもとに「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」(第一章)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 位置置シアル酸誘導体の短工程合成」(第二章)の二つのテーマについて研究を行った。本論文はその成果を報告するものである。

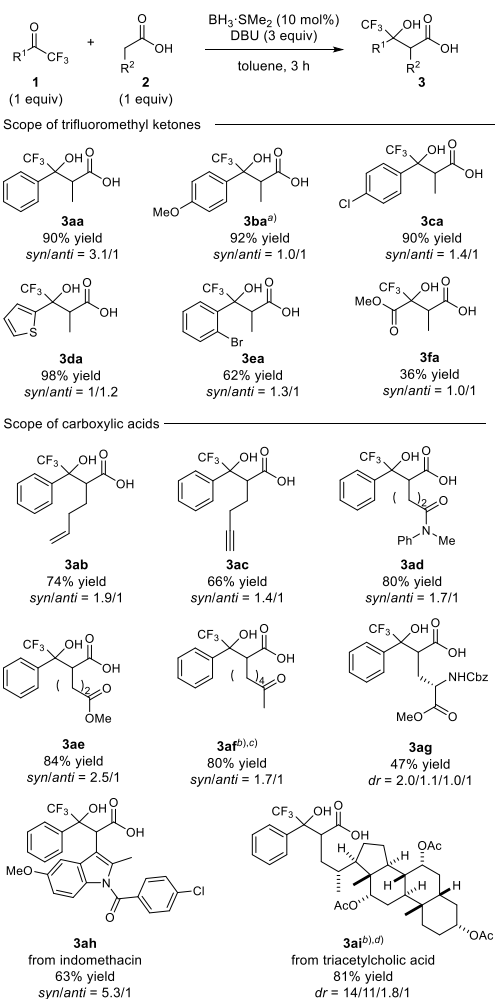
第一章：ホウ素触媒によるカルボン酸とトリフルオロメチルケトンのアルドール反応

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保護された形で取り扱うことが一般的である。一方で、その高い反応性を逆手に取り、カルボン酸選択的な変換を行うことも研究されてきた。

当研究室では、ボランによるカルボン酸の直接的かつ選択的な活性化を鍵とした変換反応を報告している。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、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高められており、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。



こうして発生させたカルボン酸求核剤に対し、アルデヒドやイミンなどの求電子剤を用させると、立体選択的な付加反応が進行する。ボランによる活性化がカルボン酸特異的なことから、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 α 位プロトンの酸性度が高い置換基が共存していても、付加反



応はカルボン酸の α 位で選択的に進行するというのが本反応の大きな特徴である。

今回筆者は、この反応のさらなる拡張を目指し、トリフルオロメチルケトンを用いたアルドール反応を検討した。

先任者により、トリフルオロメチルケトン **1** とプロピオン酸 **2** に触媒量の $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ と、塩基として DBU を作用させることで、望むアルドール反応が進行し **3aa** が収率よく得られることが確かめられていた。ジアステレオ選択性の向上を期待し、触媒、塩基の変更、およびリガンドの添加を検討したが、いずれの条件でも望む効果は得られず、初期検討と同じ条件が最適であることがわかった。

立体選択性には課題を残すものの、トリフルオロメチルケトンとのカルボン酸選択的アルドール反応が収率よく進行する条件を確立できたので、基質の一般性について確認した。表に示す通り、複雑な構造の基質を含む幅広い原料に対し、中程度～良好な収率で目的物を得ることが可能であった。

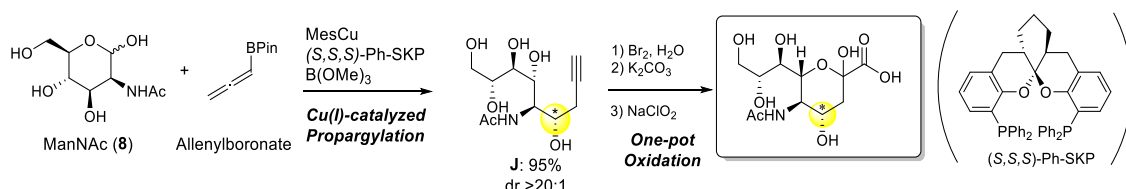
第二章：銅触媒を用いた無保護糖の立体選択的プロパルギル化を経由する 3 位置換シアル酸誘導体の短工程合成

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、生体内では細胞間の相互作用など多くの過程に関与していることが知られている。新規薬剤開発の起点化合物としても注目を集めており、抗インフルエンザウイルス薬を中心に、非天然シアル酸誘導体は多数合成されている。

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が、新たな抗インフルエンザ薬のリード化合物として注目を集めている。しかし既知の合成法では多段階を要しており、新規薬剤開発のために幅広い構造展開を行うという観点からは改善の余地が大きい。C3 置換シアル酸誘導体の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重要であると考えた。

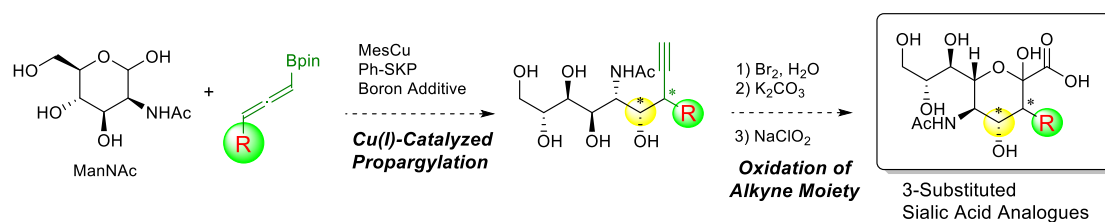
筆者は、当研究室で報告した一価銅試薬を触媒として用いるプロパルギル化反応を鍵とする、シアル酸誘導体の短工程合成法に着目した。アレニルボロン酸エステルをプレ求核剤とし、ホウ酸トリメチルの共存下、MesCu を用いて反応を行うと、**J** が高収率、高立体

選択的に得られる。また、得られた **J** のアルキン部を臭素化、アルデヒドへの変換、およびカルボン酸への酸化をワンポットで行うことで、天然物である Neu5Ac の全合成に成功している。



本手法では、プロパルギル化の立体選択性は、基質糖の立体化学に関わらず、用いるリガンドの立体化学により決定されている。故に、基質の糖と触媒に用いるリガンドの立体化学を変えるだけで、あらゆる立体化学を有するシアル酸誘導体を自在に合成可能である。

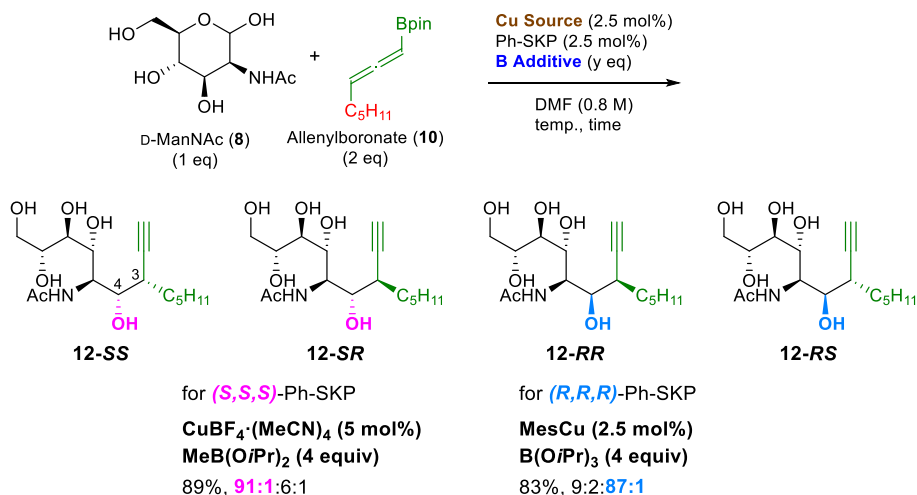
今回筆者は、本手法をさらに発展させることで、C3 位置置換シアル酸誘導体の簡便な合成法が開発できると考えた。すなわち、あらかじめ置換基を導入したアレニルボロン酸を用いて同様の変換反応を行えば、様々な立体化学を有する 3 位置置シアル酸誘導体を短工程で自在に合成できるものと期待した。



はじめに mManNAc(**8**) 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をプレ求核剤とした場合のプロパルギル化反応について検討を行った。末端が無置換の求核剤を用いる既報と同じ条件では、十分な収率・選択性が得られないことがわかったため、銅ソースとホウ素添加剤の種類を種々変更した。結果、用いるリガンドの立体化学により至適条件が異なることを見出した。すなわち、(*S,S,S*)-Ph-SKP を用いる場合は一価銅ソースとして $\text{CuBF}_4 \cdot (\text{MeCN})_4$ を、ホウ素添加剤として $\text{MeB}(\text{O}i\text{Pr})_2$ を用い、(*R,R,R*)-Ph-SKP の場合はそれぞれ MesCu、 $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ を用いることで、いずれも良好な収率かつ高い立体選択性で目的の付加体が得られることを見出した。(図 1)

このように本反応においては、一価銅ソースとホウ素添加剤を必要に応じて使い分けることで、高い収率と選択性が実現できることがわかった。しかしここで、これら二つの条件下で反応機構は同じであるのかという疑問が生じる。そこで、本反応の機構を明らかにする目的で、NMR を用いた解析、およびプレ求核剤のホウ酸エステル部位のかさ高さが収率と選択性に与える影響を評価した。その結果、本プロパルギル化反応が用いる銅塩によって異なる反応機構で進行することを見出した。(図 2) すなわち、MesCu など塩基性の銅塩を用いた場合は、トランスメタル化によりアレニル銅(I)-SKP 錯体 **III** が生じる過程を鍵とする一方、 CuBF_4 などカチオン性銅錯体を用いた場合は、銅触媒が Lewis 酸として働き、

基質アルデヒドのホウ素への配位を促進することで反応が進行するものと考察している。



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.

図 1 末端に置換基を有する求核剤を用いた一価銅触媒によるプロパルギル化反応

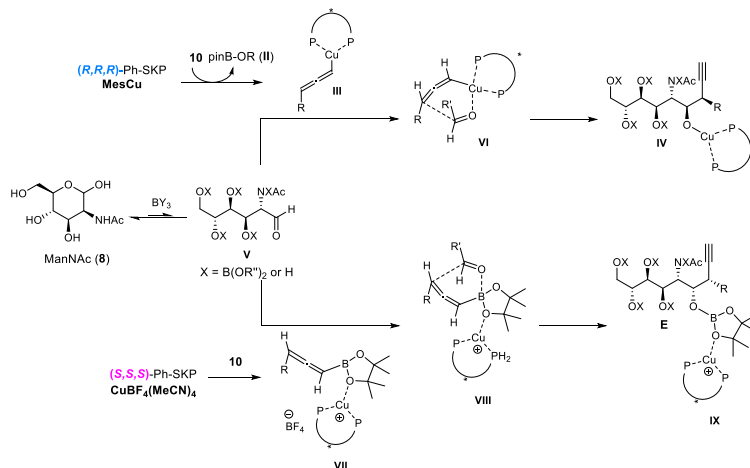


図 2 用いる銅塩による反応機構の違い

続いて、得られた付加体のシアル酸への変換を行った。付加体 **12** の末端アルキンをヨードアルキンへと変換後、エピクロロヒドリンの共存下四酸化オスミウムにより酸化することで、目的とする 3 位置置シアル酸誘導体 **13a** を 50~61%の収率で得ることに成功した。水酸基の立体化学が異なる付加体からも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。

