

Title	塩中間体を經由するアノマー位への求核種導入反応
Author(s)	守屋, 孝洋
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59427
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	もり や たか ひろ 守 屋 孝 洋
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)
学位記番号	第 25166 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	塩中間体を經由するアノマー位への求核種導入反応
論文審査委員	(主査) 教 授 藤岡 弘道 (副査) 教 授 田中 徹明 教 授 小林 資正 教 授 小比賀 聡

論文内容の要旨

環状アセタールへの求核種導入反応は、有機合成化学上非常に重要な反応の一つであると言える。その代表例として、糖骨格のアノマー位でのグリコシル化が挙げられる。糖骨格を含む化合物は自然界の至るところで見られ、植物や生体の構成成分としてはもちろん、医薬品などにも見られる重要な骨格であるため、その合成法は現在も多くの化学者たちにより研究されており、これまでに様々な方法が報告されている。その合成は従来、脱離基を有するグリコシルドナーに対しアクセプター存在下、銀塩やLewis酸などの活性化剤を加える手法が用いられてきた。また、近年、新たな手法として、pre-activationという手法が幾つかのグループによって報告されている。本手法は、グリコシルドナーを活性化剤により完全に活性化し、原料が消失した後にアクセプターを加えるという点で従来法とは異なっている。また本手法は、従来法に比べて生成物の立体選択性や収率が向上するなど、様々な特徴を持つことが知られている。

一方当研究室では、アセタールをTESOTf-2,4,6-collidineで処理することで生じるcollidinium塩中間体を水で後処理することで、アセタールが脱保護されることを見出している (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5930)。本法は、ケタール存在下アセタールのみを選択的に脱保護することが可能な、先例のない手法であり、さらにルイス酸に対して塩基を過剰量用いていることから弱塩基性で進行し、酸に不安定な官能基存在下でも、これを損なうことなく反応が進行するという点で従来法とは大きく異なっている。さらに本法は、水の代わりに求核種を用いると種々の求核種を導入することが可能であり、塩基性条件下での非常に有用なアセタールへの求核種導入反応であることを以前に明らかにしている (*J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7898; *Synlett* **2006**, 3077)。

また、当研究室では以前に単純なTHPエーテルをTESOTf-2,4,6-collidine組み合わせ条件で処理すると、立体的に組み合わせの少ない環内の酸素原子が選択的に反応し、開環したcollidinium塩中間体を生じ、水と反応させることでTHPが脱保護されることを見出している (*Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 636)。

著者は5位に置換基を持つ基質に対し本法を適用すると、5位の置換基による立体障害により、THPエーテルの

場合とは異なり環外の酸素原子の方が立体的な混み合いが小さくなり、こちらに選択的に反応して中間体を与え、これに求核種を作用させることで、THP型の環状アセタールに求核種を導入できる新たなpre-activation法になると考えた。

まず、2-アセトキシ-6-ベンジロキシメチルテトラヒドロフランを用い、TESOTf-2,4,6-collidine組み合わせ条件下でのアルコールの導入反応を検討したが、少量の塩中間体の生成は見られるものの、目的物は殆ど得られず、エノールエーテルが主生成物として得られた。またルイス酸をTMSOTfに変更したところ、目的物の収率にやや改善が見られたが、この場合にもエノールエーテルが主生成物であった。著者は、この副反応の原因が2,4,6-collidineの窒素原子近傍の立体環境によるものであると考え、用いる塩基の種類について検討した結果、2-*p*-tolylpyridineを用いた場合に目的物が最も良い収率で得られた。

そこで、この塩基を最適とし、本反応の一般性を検討した結果、ドナーとしてTBS基やTr基などの酸に不安定な官能基を持つ基質や2-デオキシ六糖由来の基質、アクセプターとして、単純な1級アルコールだけでなく、2級アルコールやフェノール、またアルキンや糖骨格を持つアルコールが適用可能であることを明らかにした。

次に、クリックケミストリーやシュタウディンガーライゲーションの発展により、近年注目を集めているグリコシルアジドの合成に応用すべく、塩中間体に対するアジドの導入反応を検討した。種々検討の結果、TMSN₃にTBATを添加することで、高収率かつトランス選択的にアジドが導入できることを見出した。また、Tr基を持つ基質でも、高いトランス選択性で目的物が得られたことより、本法が従来法では適用困難であった酸に不安定な官能基を持つ基質にも応用可能であり、緩和な手法であることが明らかとなった。

また、本反応中間体のFABMS及び¹H NMRを測定することにより、本反応がシス配置のglycosyl pyridinium型の中間体塩を経由することを明らかにし、その結果から反応機構を考察した。すなわち、S_N1機構で中間体は生成し、アルコールなどの求核種を用いた場合、中間体からオキシニウムイオンを経由して、S_N1的に反応すると考えている。またTMSN₃/TBATなどの求核種を用いた場合、生成物がトランス選択的であることから、この場合はS_N2的に反応が進行すると考えている。

続いて、塩中間体に対する炭素求核種の導入反応を検討し、有機亜鉛試薬を用い、塩基に2-methoxypyridineを用いることで、高収率かつ高立体選択的に炭素求核種が導入できることを見出した。本反応には、芳香族だけではなく、アルキル基やアルキニル基などを持つ有機亜鉛試薬も適用可能である。また、従来法では適用困難であったTr基を有する基質や2-デオキシ糖由来の基質でも、目的物が得られたことから、本法が一般性の高い反応であることが示された。

次に5員環の2-デオキシシリボース誘導体のアノマー位へのTMSN₃によるアジド基導入を検討した。しかし、2-*p*-tolylpyridineを塩基として用いた場合、高収率で目的物は得られるもの選択性はほとんど得られなかった。しかしながら、Lewis酸条件下のアジド基導入反応に比しβ選択性が増加していたため、再度塩基を検討した。その結果、6員環の化合物では用いることのできなかつた2,4,6-collidineを用いた場合、エノールエーテルをほとんど与えることなく目的物を高い選択性で得ることに成功した。その際フッ素源として、TBATの代わりに後処理で分離精製が容易なTBAFを用いた。またLewis酸条件下でα選択的に反応が進行することが報告されている基質を用いた場合でも、本反応はβ選択的に進行することが明らかとなった。以上のことから、本反応系は基質一般性の高いβグリコシルアジドの新規合成法であると言える。

次に2-デオキシ糖のアノマー位へのTMSCNによるシアノ基の立体選択的な導入を検討した。シアノ基はアルデヒドを始め様々な官能基に変換可能なことから、その立体選択的な導入は、様々なC-glycosideを合成する上で重要である。しかしながら、2-デオキシ糖へのシアノ基のβ選択的な導入法はほとんど報告されていない。そこで本法を応用し、2-デオキシシリボース誘導体へのシアノ基導入を検討し、脱離基として、Boc基をもつ基質を用い、ルイス酸をTESOTfにすることで、効率的にシアノ基がβ選択的に導入できることを明らかにした。

最後に、2-デオキシシリボース由来の塩中間体の¹H NMRを測定し、pyridineの種類によりglycosyl pyridinium型の中間体塩の立体選択性が異なることを明らかにするとともに、その選択性が目的物の選択性に影響を与えていることを明らかにした。すなわち、2,4,6-collidineを用いた時にα体の生成が最も優先し、この中間体に対し求核種がS_N2的に反応するため、高いβ選択性が得られたと考察している。

環状のテトラヒドロピランやテトラヒドロフラン型の構造は、糖などの天然物や医薬品などにも見られる大変興味深い骨格であり、その合成法として、環状アセタールへの求核種導入は現在も盛んに研究されている。

環状アセタールへの求核種導入反応の代表例として、糖骨格のアノマー位でのグリコシル化が挙げられるが、その新たな手法として、pre-activationがある。本手法は、従来導入することが困難であったアクセプターが導入可能、ドナー間の重合などの副反応を抑制可能、また従来法に比べて生成物の立体選択性や収率が向上するなど、様々な特徴を持つことが知られている。

一方、当研究室では、アセタールをTESOTf-2,4,6-collidineで処理することで生じるcollidinium塩中間体に、塩基性条件下で種々の求核種を導入することが可能であることを明らかにしている。そこで守屋君は、本法を利用する独自のpre-activation法による環状アセタールへの求核種導入反応の開発を目指して、以下の研究を行った。

まず、6員環オキササイクリック化合物のアノマー位への求核種導入に関する研究を行い、塩基として2,4,6-collidineの代わりに2-*p*-tolylpyridineを用いることで、塩中間体を経由するpre-activation法の開発に成功し、酸素ならびに窒素求核種の導入に成功した。また本法は酸に不安定な官能基を持つ化合物及び2-デオキシ糖由来の基質にも適用可能であることを明らかにした。さらに本反応中間体のFABMS及び¹H NMRを測定することにより、本反応がglycosyl pyridinium型の中間体塩を経由することを明らかにし、反応機構を考察した。また、塩基として2-methoxypyridineを用い、求核種に有機亜鉛試薬を用いることでトランス選択的に炭素求核種を導入することに成功した。

次に本法を5員環の2-デオキシシリボース誘導体のアノマー位への求核種導入に適用し、塩基として2,4,6-collidineを用いて、高収率かつ高立体選択的にβ体のアジドが合成できることを見出した。またシアノ基をβ選択的に導入することにも成功した。さらに、2-デオキシシリボース由来の塩中間体の¹H NMRを測定し、pyridineの種類によりglycosyl pyridinium型の中間体塩の立体選択性が異なり、その選択性が目的物の選択性に影響を与えていることを明らかにした。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。