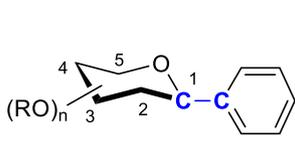
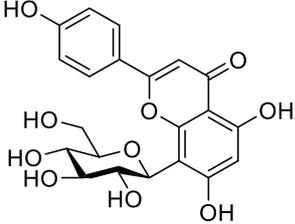
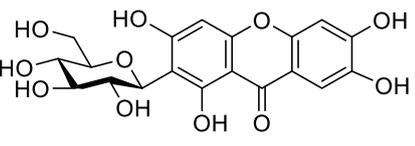
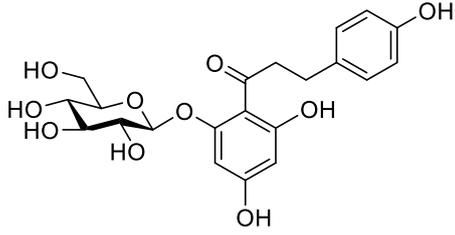
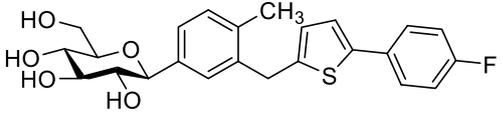
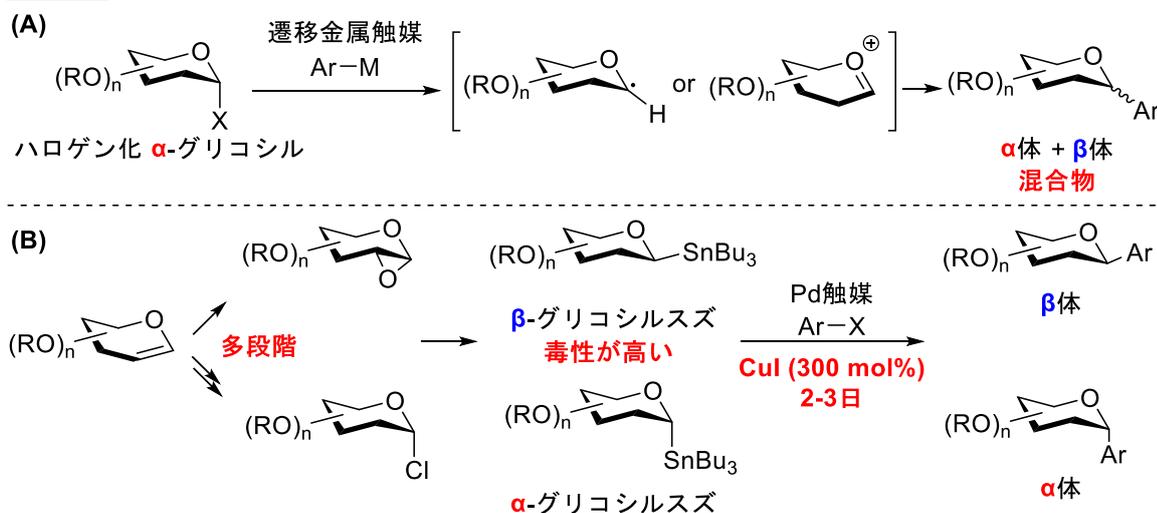


報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	倉林 一樹
主 論 文 題 名：グリコシルホウ酸塩を用いたアリール C-グリコシド合成法の開拓			
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【背景・目的】</b></p> <p>C-グリコシドとは、糖の1位とアグリコン部が炭素-炭素結合で連結した化合物群の総称である。これらのうち、芳香環と連結した化合物はアリール C-グリコシドと呼ばれ、生物活性を示す化合物が天然資源から数多く見出されている (Figure 1)。例えば、ビテキシンは <i>Vitex littoralis</i> の木部より単離されたフラボン C-グリコシドで、抗炎症作用を有する。また、マンギフェリンは <i>Mangifera indica</i> の葉より単離されたキサントン C-グリコシドで、抗がん作用を示す。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>アリールC-グリコシド</b> 酸,グリコシダーゼに 対する高い安定性</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>ビテキシン</b> 抗炎症作用</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>マンギフェリン</b> 抗がん作用</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">Figure 1. アリール C-グリコシド</p> <p>糖とアグリコンが炭素-酸素結合で連結した O-グリコシドと比較し、C-グリコシドは消化管内の酸性や体内のグリコシダーゼによって加水分解されにくく、医薬へ応用されている。例えば、天然由来の O-グリコシドであるフロリジンシーズとして、SGLT2 選択的阻害作用を有するカナグリフロジンなどの糖尿病治療薬が開発された (Figure 2)。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>フロリジン</b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>カナグリフロジン</b></p> </div> </div> <p style="text-align: center;">Figure 2. 糖尿病治療薬として用いられているアリール C-グリコシド</p>			

このようにアリアル C-グリコシドは、さまざまな天然物や医薬にみられる重要な骨格構造であり、これまで数多くの合成法が開拓されてきた。C-グリコシドには、1位の立体化学が異なる  $\alpha$  体と  $\beta$  体の立体異性体が存在し、天然物や医薬の C-グリコシドはそのうち一方であることから、望みの立体異性体のみを合成する手法が理想的である。しかし、従来の合成法の多く (Scheme 1A) は、ハロゲン化グリコシルからラジカルまたはカチオン中間体を経由し、両異性体の混合物を与える非立体特異的な合成法であった (Scheme 1A)。従来法の中で唯一、Walczakらの有機スズ試薬 (グリコシルスズ) を用いる方法 (Scheme 1B) が、 $\alpha$  体のグリコシルスズからは  $\alpha$  体、 $\beta$  体のグリコシルスズからは  $\beta$  体のみを与える立体特異的合成法で、単一立体化学のグリコシルスズを用いれば、望みの立体異性体のみを合成できる。しかし、前駆体のグリコシルスズの合成に多段階を要し、その有機スズ試薬は毒性が高く、さらに、過剰量の銅試薬を用いた上、反応時間が 2-3 日と長い、という数々の問題が残されている。

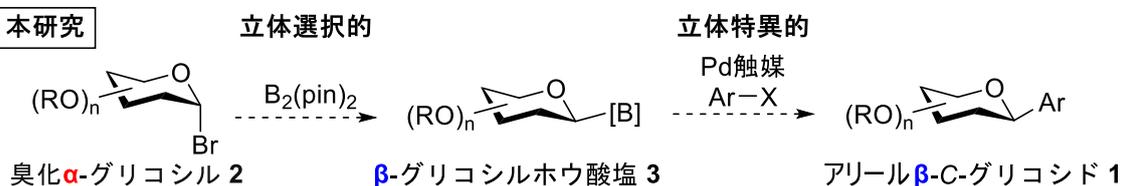
従来法



Scheme 1. アリアル C-グリコシドの従来合成法における問題点

このような背景のもと著者は、有機スズ試薬と比較し毒性が低い有機ホウ素試薬を用いた、アリアル  $\beta$ -C-グリコシド **1** の 2 段階合成法の開拓を目指し、博士論文研究に取り組んだ。まず、臭化  $\alpha$ -グリコシル **2** をホウ素化し、糖の 1 位がホウ素原子で置換された  $\beta$ -グリコシルホウ酸塩 **3** を立体選択的に合成する。次に **3** とハロゲン化アリアルとのクロスカップリングによりアリアル  $\beta$ -C-グリコシド **1** を立体特異的に合成する (Scheme 2)。

本研究



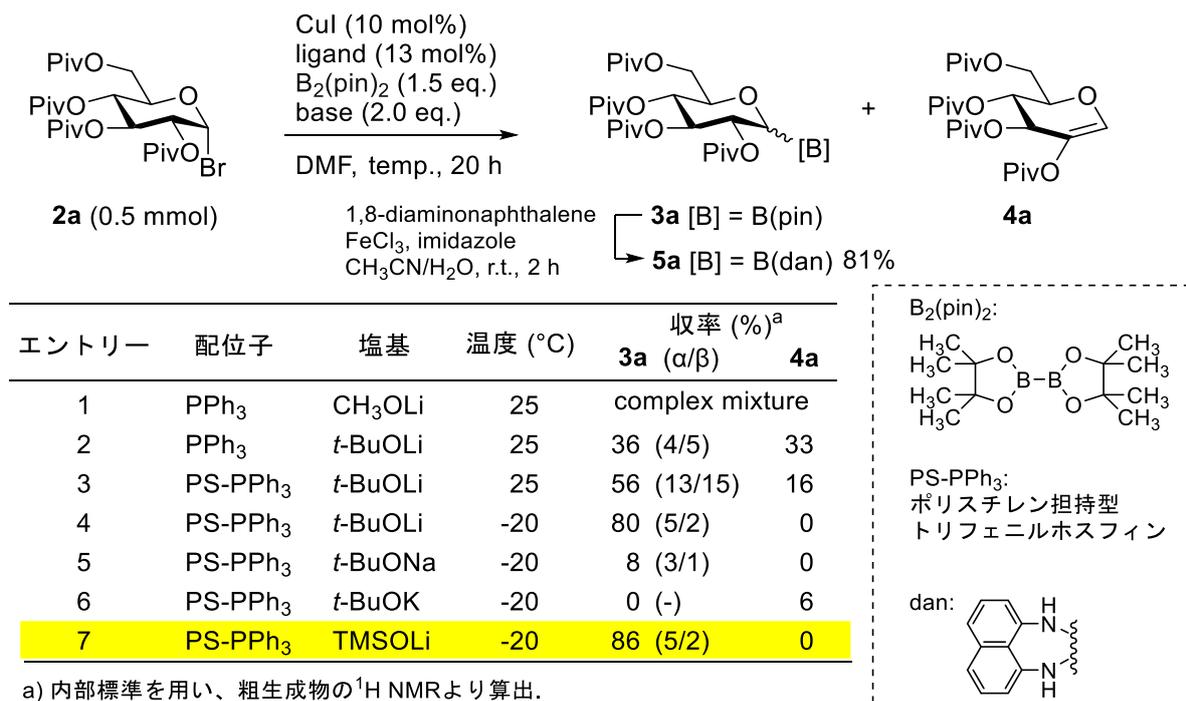
Scheme 2. アリアル  $\beta$ -C-グリコシドの立体特異的 2 段階合成法

【結果および考察】

1.  $\beta$ -グリコシルホウ酸塩の立体選択的合成

ヒドロキシ基をピバロイル基で保護した臭化  $\alpha$ -グリコシル **2a** を原料とし、触媒として CuI、ホウ素化剤として  $B_2(\text{pin})_2$  を用い、反応条件を検討した (Table 1)。まず、室温下、配位子として  $PPh_3$ 、塩基として  $CH_3OLi$  を用いた (エントリー1)。反応は複雑な混合物を与えたが、質量分析により目的物が生じていることが示唆された。塩基を  $t\text{-BuOLi}$  に変更すると、**3a** が収率 36%、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の比が 4:5 で得られた (エントリー2)。副生成物として、グルカール **4a** が 33% 生じた。**3a** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製条件に不安定で単離困難であったため、収率は基準物質を用い、 $^1H\text{NMR}$  の積分値の比から決定した。配位子をポリスチレン担持型トリフェニルホスフィン (PS- $PPh_3$ ) へ変更すると、**3a** の収率は 56% に向上した (エントリー3)。反応温度を  $-20^\circ\text{C}$  まで下げたところ、**4a** の生成は大幅に抑制され、**3a** が 80% の収率で得られた (エントリー4)。また、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の生成比は 3:1 と、室温条件と比較し  $\alpha$  体が増加した。塩基を  $t\text{-BuONa}$ 、 $t\text{-BuOK}$ 、 $TMSOLi$  へ変えると、 $TMSOLi$  の場合に **3a** が 86% と最も高い収率で得られた (エントリー5-7)。以上の結果より、エントリー7 の条件が最適であると結論した。**3a** のホウ素の保護基をピナコールから 1,8-ジアミノナフタレンに変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**5a** を 81% の収率で単離した。

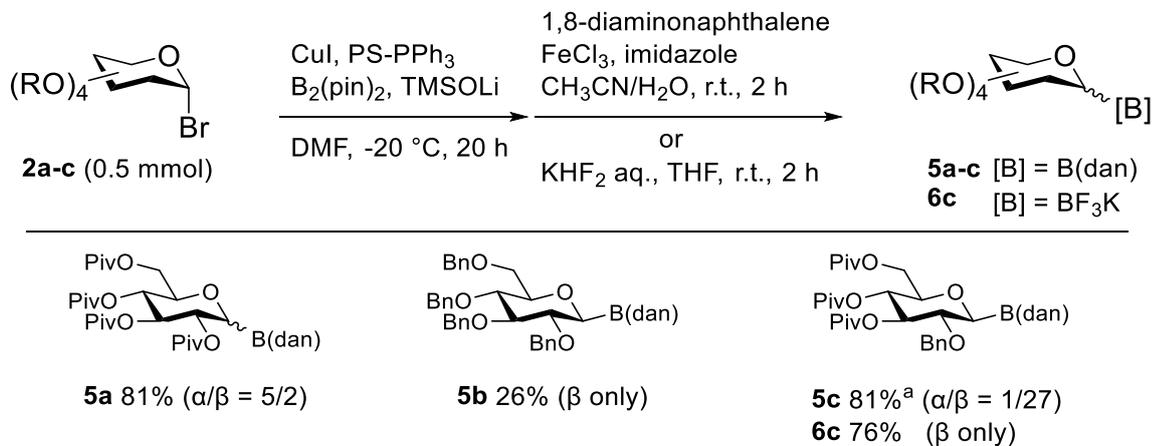
Table 1. ホウ素化の条件検討



a) 内部標準を用い、粗生成物の  $^1H\text{NMR}$  より算出。

**3a**、**5a** が高い収率で得られたものの、生成物は  $\alpha$  体と  $\beta$  体の比が 5:2 の混合物であったので、糖の保護基を変えて  $\beta$  体の生成比の向上を検討した。電子供与性のベンジル基で保護した臭化グリコシル **2b** を用いたところ、 $\beta$  体の **5b** のみが選択的に得られたが、収率は 26% と低かった。ベンジル基の電子供与性により原料が不安定化したと考え、2 位以外の保護基をピバロイル基とした **2c** を用いたところ、81% の収率で  $\beta$  体の **5c** を選択的に得ることに成功した。Pd 触媒によるクロスカップリングに用いる目的で、トリフルオロホウ酸塩 **6c** への変換を行った。**2c** のホウ素化で得られたピナコラートエステル **3c** の粗生成物に  $KHF_2$  を作用させ、ペンタンで再沈殿し、76% の単離収率で **6c** を  $\beta$  選択的に得た (Scheme 2)。

Table 2.  $\beta$ -選択性向上の検討

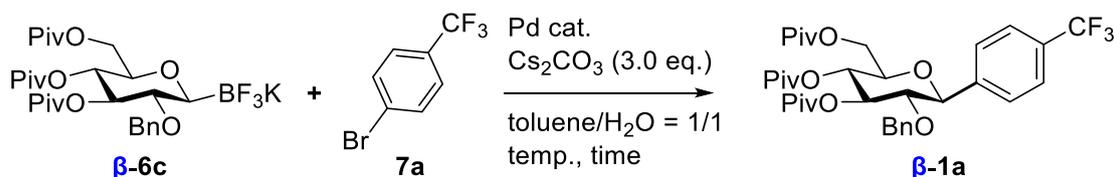


a) 主ジアステレオマーの単離収率.

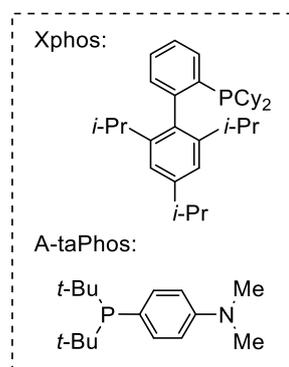
## 2. $\beta$ -グリコシルホウ酸塩を用いた $\beta$ -C-グリコシドの立体特異的合成

**6c** とブロモトリフルオロベンゼン **7a** を基質とし、トルエン/水の混合溶媒中、塩基として Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用い、Pd 触媒によるクロスカップリングの条件を検討した (Table 3)。まず、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を触媒として用い、100 °C で 24 時間反応させたところ、**1a** の  $\beta$  体のみが 7% の収率で得られた (エントリー-1)。立体障害の大きいトリ *t*-ブチルホスフィン、Xphos、A-taPhos をそれぞれ用いると、A-taPhos を用いた場合に収率が向上し、**1a** が 34% の収率で得られた (エントリー-2,4)。マイクロ波反応装置を用い、温度を 120 °C へ上げて 3 時間反応すると、**1a** が 84% の収率で得られた (エントリー-5)。最後に、臭化アリアル **7a** に対し **6c** を 1.05 当量用いると、**1a** の単離収率は 86% であった (エントリー-6)。以上の結果より、エントリー-6 の条件が最適であると結論した。

Table 3. 立体特異的クロスカップリングの条件検討



エントリー	Pd触媒 (5.0 mol%)	配位子 (10 mol%)	温度 (°C)	時間 (h)	収率 (%) <sup>a</sup> <b>1a</b>
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	100	24	7
2	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	100	24	15
3	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	XPhos	100	24	17
4	PdCl <sub>2</sub> (A-taPhos) <sub>2</sub>	-	100	24	34
5 <sup>b</sup>	PdCl <sub>2</sub> (A-taPhos) <sub>2</sub>	-	120	3	84
6 <sup>b</sup>	PdCl <sub>2</sub> (A-taPhos) <sub>2</sub>	-	120	3	86 <sup>c</sup>

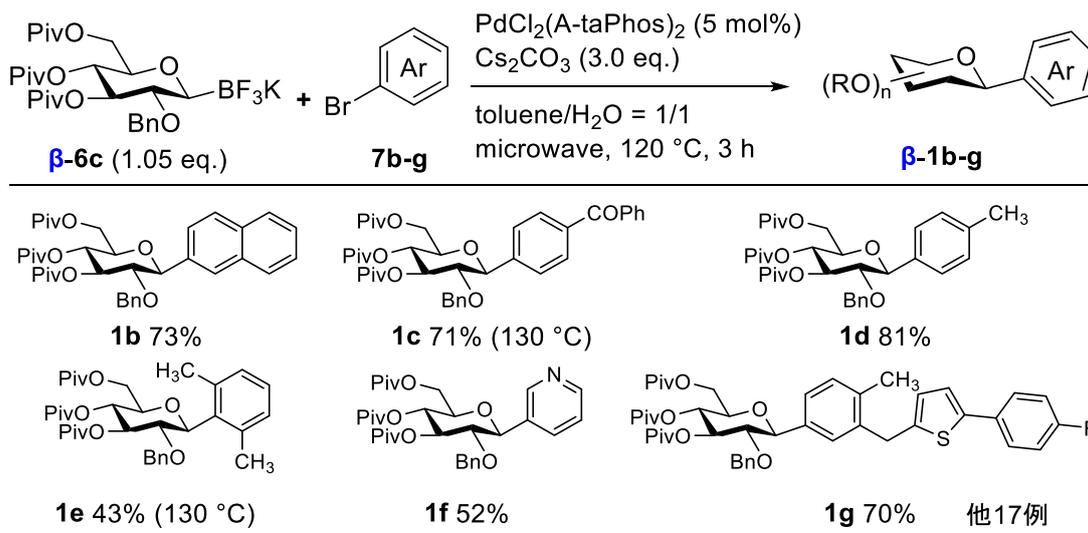


a) 内部標準を用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRより算出.

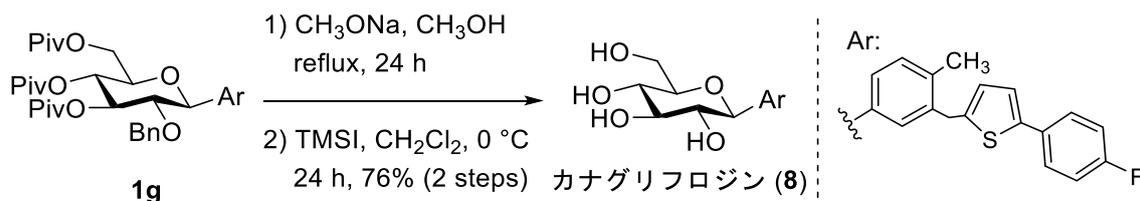
b) マイクロ波照射装置. c) 単離収率.

得られた最適条件下、さまざまな官能基を有する臭化アリール **7b-7e** や芳香族ヘテロ環を有する臭化物 **7f**、**7g** を用い、**6c** とクロスカップリングを行った (Table 4)。2-ブロモナフタレン **7b** を基質とした場合、**1b** が73%の収率で得られた。電子求引性のカルボニル基や電子供与性のメチル基を有する臭化アリール **7c**、**7d** を用いると、対応する **1c**、**1d** をそれぞれ71%、81%の収率で与えた。立体障害の大きい **7e** も適用可能であり、**1e** を収率43%で与えた。芳香族ヘテロ環のピリジン、チオフェンを有する臭化物 **7f**、**7g** との反応も進行し、52%、70%の収率で対応する **1f**、**1g** を与えた。

Table 4. さまざまな臭化アリールとのクロスカップリング



**β-1g** は糖尿病治療薬として用いられているカナグリフロジン(**8**)へ誘導した。**1g** に対し、メタノール溶媒中ナトリウムメトキシドを作用させ、加溶媒分解によりピバロイル基を脱保護した後、ルイス酸として TMSI を作用させてベンジル基を脱保護し、**8** を収率76%で得た (Scheme 3)。



Scheme 3. カナグリフロジンの合成

【結論】

臭化  $\alpha$ -グリコシルを原料とし、Cu 触媒を用いたホウ素化により、 $\beta$ -グリコシルトリフルオロホウ酸塩を立体選択的に高い収率で合成した。 $\beta$ -トリフルオロホウ酸塩と臭化アリールを基質とし、Pd 触媒を用いたクロスカップリングにより、アリール  $\beta$ -C-グリコシドを立体特異的に高い収率で得た。芳香環上にさまざまな官能基を有する臭化アリールや芳香族ヘテロ環を有する臭化物との反応においても、良好な収率で  $\beta$ -C-グリコシドを与えた。最後に、糖尿病治療薬として用いられているカナグリフロジンに本手法を応用し、 $\beta$  体のみを立体特異的に得た。

本手法は毒性の低い有機ホウ素試薬、触媒量の金属試薬を用い、臭化グリコシルから短段階、短時間で効率的にアリール  $\beta$ -C-グリコシドを立体特異的に合成できる手法である。アリール  $\beta$ -C-グリコシド構造を有するさまざまな医薬品や生物活性物質の合成に寄与すると考える。

【主論文に関する原著論文】

- 1) K. Kurahayashi, K. Hanaya, T. Sugai, G. Hirai, S. Higashibayashi, “Copper-Catalyzed Stereoselective Borylation and Palladium-Catalyzed Stereospecific Cross-Coupling to Give Aryl C-Glycosides”, *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202203376.