

# 有機トリフルオロボレート触媒によるシリル保護マンノースの 位置選択的脱シリル化反応の開発

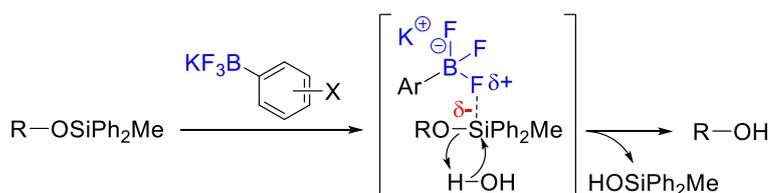
大阪大学大学院理学研究科化学専攻 特任助教 (助成時)  
東京大学アイソトープ総合センター 助教 (現在)

藤木 勝将

## 【はじめに】

トリフルオロボレート( $\text{KBF}_3$ )誘導体は、有用な有機金属触媒反応の一つである鈴木-宮浦カップリング反応の基質として汎用されており、これまで様々な有機合成化学研究に貢献している。 $\text{KBF}_3$ は安定な構造であることから、カップリング反応基質として試薬メーカーから市販化されている。最近、この有名な $\text{KBF}_3$ 構造が持つ未だ知られていない反応性としてフルオライド供与基として機能することを見出した。即ち、水酸基をジフェニルメチルシリル保護したシリルエーテルに $\text{KBF}_3$

誘導体を反応させて、脱シリル化反応が進行することに成功した。この $\text{KBF}_3$ 構造のフルオライド反応性を有機合成に利用することを目指して、



て、様々なユニークな有機 $\text{KBF}_3$ 触媒分子をデザインして、開発を行った。まず糖鎖の化学合成の効率化のためのジフェニルメチルシリル保護糖に対する選択的脱シリル化反応を目指して、光学活性アミノ酸を骨格に持つ $\text{KBF}_3$ 分子を種々設計、合成した。さらに $\text{KBF}_3$ 触媒キャリア分子の開発を目指して、 $\text{KBF}_3$ 触媒を修飾した生体高分子を開発した。そして $\text{KBF}_3$ 触媒修飾生体高分子を用いて、リン酸緩衝液中での脱シリル化反応に達成した。

## 【フェニル $\text{KBF}_3$ 誘導体を用いた選択的脱シリル化反応】<sup>1)</sup>

図1に示すように、ジフェニルメチルシリルエーテル誘導体 $\mathbf{1-8}$ を種々合成し、それらに対して、電子供与性基であるメチル基やメトキシ基が置換したフェニル $\text{KBF}_3$ 誘導体 $\mathbf{A, B}$ を反応させ、それらの反応性を評価した。シリルエーテル $\mathbf{1}$ において、 $\text{KBF}_3$ 誘導体 $\mathbf{A}$ を用いて脱シリル化反応を行った結果、無保護アミノ基が $\text{KBF}_3$ の反応性に影響を及ぼすことなく、それぞれ収率68%で脱シリル化体を得ることができた。また、二級アルコールから誘導したシリルエーテルについても、反応時間をより長くすることで $\text{KBF}_3$ 誘導体 $\mathbf{A}$ を用いて、それぞれの脱シリル化体を中程度から高収率で得ることができた。次に、複雑な構造を持つシリルエーテル $\mathbf{2}$ および $\mathbf{3}$ に対して、 $\mathbf{A}$ を反応させた結果、 $\mathbf{2}$ の脱シリル化体を収率82%で得たが、 $\mathbf{3}$ は48時間後においても反応は進行しなかった。より電子豊富な $\mathbf{B}$ を用いて $\mathbf{3}$ の脱シ

リル化を行った結果、10 時間後において収率 64%で脱シリル化体を得ることができた。この結果から、脱シリル化反応における  $\text{KBF}_3$  の反応性を上げるために、電子供与基の置換基効果が有効であることを示した。同様に、ジシリルエーテル **5** においても示せた。次に、本研究課題のターゲットであるジフェニルメチルシリル保護マンノースのモデル分子として種々のジフェニルメチルシリル保護グルコース **6-8** を用いて、この脱シリル化反応を検討した結果、**B** を用いることで **6-8** は

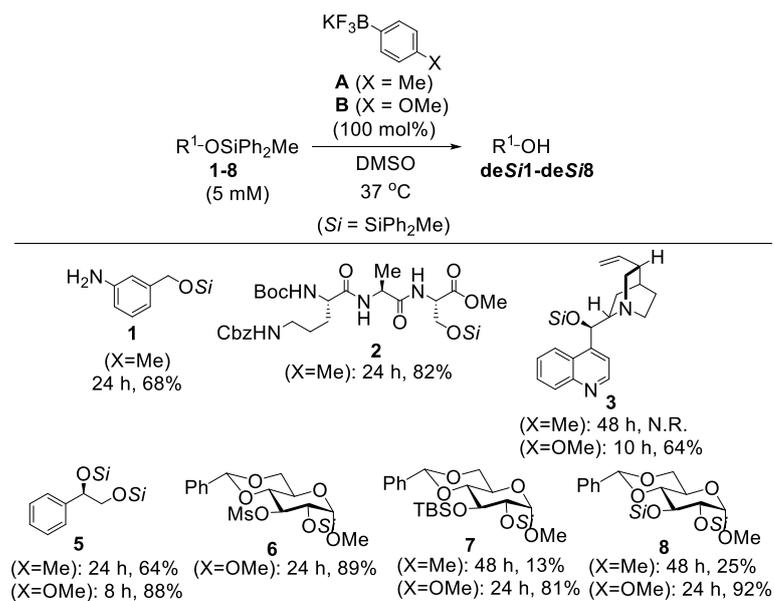


図 1

高収率で脱シリル化反応が進行した。さらにメシル基や、*tert*-ブチルジメチルシリル基(TBS)を損なうことなく脱ジフェニルメチルシリル化を達成した。触媒量(16 mol%)の *para*-メチルフェニル  $\text{KBF}_3$  **A** を用いても反応が完結したことや、 $^{19}\text{F}$  NMR を用いた反応中の  $\text{KBF}_3$  誘導体の解析も行った。

### 【様々な有機 $\text{KBF}_3$ 触媒の設計・合成と生理的条件下脱シリル化反応】

本研究の最もチャレンジングである 3,4,6-*O*-トリシフェニルメチルシリルマンノースの 3 位または 4 位選択的な脱ジフェニルメチルシリル化反応を目指して、光学活性アミノ酸を骨格に持つフェニル  $\text{KBF}_3$  誘導体を設計した。量的供給において課題が残っているが、新規な  $\text{KBF}_3$  を導入したアミノ酸を合成できた。これらの  $\text{KBF}_3$  触媒を用いて、ジフェニルメチルシリル保護糖の位置選択的脱シリル化反応の検討を行っている。

また、代表者自身が行っている生体高分子標識法を用いて、極めてユニークな有機触媒として「 $\text{KBF}_3$  触媒デリバリー分子」の開発を目指した。即ち、 $\text{KBF}_3$  を導入したテトラジンを開発して、代表者が開発した理研クリック反応を用いたダブルクリック法により、抗がん抗体への  $\text{KBF}_3$  複合化を行い、 $\text{KBF}_3$  触媒修飾生体高分子を開発した。これを用いて、リン酸緩衝液中において脱シリル化反応を達成した。これは  $\text{KBF}_3$  触媒を患部に運ぶことができる新しいプロドラッグ創薬の萌芽的成果として期待される。

### 【参考文献】

1) Fujiki, K.; Tanaka, K. Exploration of the fluoride reactivity of aryltrifluoroborate on selective cleavage of diphenylmethylsilyl group, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4616-4620.

### 【謝辞】

最後に、本研究を遂行するにあたりご支援を賜りました、公益財団法人日本科学協会 笹川科学研究助成に厚く御礼申し上げます。