

総説

ハロゲン結合を利用した触媒開発と アミドの糖鎖修飾反応への応用

小林祐輔 *

京都薬科大学 薬化学分野

糖鎖修飾は化合物の構造や安定性、さらには生物活性に大きな影響を及ぼすことが知られている。そのため、これまでに医薬品を含め様々な化合物への糖鎖導入法の開発がおこなわれてきた。しかし、アルコールに対する糖鎖付加に比べてアミドへの直截的な糖鎖付加は報告例が少ないのが現状である。アルコールに比べアミドの求核性が乏しいことが一因として挙げられる。このような背景のもと、アミドの直截的糖鎖修飾法の開発を目指し、種々の触媒を検討した結果、ハロゲン結合供与体である 2- ヨウ素化アゾリウム塩が反応促進に有効であることがわかった。また、その過程で予期しなかった高活性新規プレンステッド酸触媒を見いだすことができた。

キーワード：ハロゲン結合，有機触媒，プレンステッド酸，ルイス酸，グリコシル化

受付日：2022 年 7 月 29 日，受理日：2022 年 11 月 16 日

1. はじめに

ハロゲン結合 (XB) は、ハロゲン原子が他の原子と結合した際に、結合の 180 度反対方向のハロゲン原子表面上に局所的に生じる正電荷 (σ -ホール) とルイス塩基の負電荷との非共有結合性相互作用である (図 1A)¹⁾。ハロゲン結合は結晶工学の分野では古くから利用されている相互作用である。また、近年創薬研究の分野においても分子認識や生物活性発現に重要な役割を担っているという報告例が増えている。一方で、有機合成での応用は 2008 年に初めて報告されて以来、図 1B に示すハロゲン結合供

与体をルイス酸として用いる反応が報告されているが²⁾、未だ発展途上の分野である。

ハロゲン結合は、1) 水素結合と異なり極性溶媒中や極性分子存在下でも相互作用が有効である、2) 固いルイス塩基よりも柔らかいルイス塩基との相互作用がより優先する、という特徴を有する^{3,4)}。筆者はこれらの特徴を利用すれば、従来の触媒では達成困難な反応の開発ができると考えた。その候補の一つとしてアミドの糖鎖修飾反応に注目した。一般的なルイス酸を糖供与体の活性化に用いるとアミドによる触媒の失活が懸念されるが、ハロゲン結合供与体 (XB donor) は失活することなく糖供与体を活性化できると期待した。用いるハロゲン結合供与体としては触媒構造のチューニングのしやすさを考慮し、四角で囲った 2- ヨウ素化 (ベンゾ) イミダゾリウム塩を用いることにした (図

* 連絡先：

〒607-8412 京都府京都市山科区御陵四丁野町 1
京都薬科大学 薬化学分野

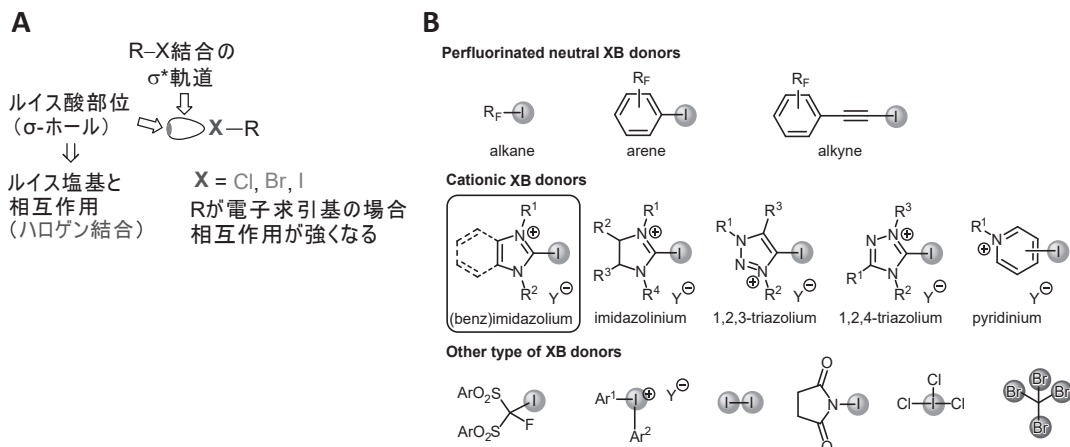


図1 A) ハロゲン結合の模式図, B) 有機合成に利用されている代表的なハロゲン結合供与体

1B)。検討を重ねた結果、これまでに4種類の立体選択的なアミドの糖鎖修飾法を見いだしたので以下に述べる。

2. *N*-β- グリコシドの合成

まず、最も汎用される糖供与体の1つであるトリクロロアセトイミダート**1**を用いてアスパラギン誘導体**2**の*N*-β- グリコシド合成^{5,6)}の検討を開始した(図2)。

近年、有機分子触媒を用いる温和な条件での反応開発が注目されている。筆者は糖鎖付加にしばしば用いられるSchreinerチオ尿素触媒⁷⁾を用いて初期検討を行ったが、望みの反応はまったく進行しなかった。そこで、文献⁸⁻¹⁰⁾を参考に種々の添加剤を検討したところ、プレンステッド酸⁸⁾や金属触媒¹⁰⁾触媒では顕著な加速効果が見られなかったのに対し、ハロゲン結合供与体である2-ヨードアゾリウム塩**5**や**6**を添加すると付加体が収率よく得られた。ヨウ素原子を持たないアゾリウム塩**7**では全く反応が進行しないことから、アゾリウム塩の2位ヨウ素原子が反応の進行に必須であることがわかつ

た。また、2-ヨードアゾリウム塩のC2位の¹³C NMRのシグナルがチオ尿素触媒を添加すると低磁場シフト¹¹⁾することからハロゲン結合の関与が強く示唆された。興味深いことに、HMBCなどの各種スペクトルを測定したところ、主生成物は当初想定したβ-*N*- リボシル化体**4a**ではなく*N*-アシルオルトアミド**3a**であることがわかった(**3a**:**4a** = ca. 90:10)。

文献調査をしたところ、類似のオルトエステル体の報告例は多数知られていたが、*N*-アシルオルトアミド**3**の一般的な合成法は報告されておらず、新奇なアミド修飾法とみなすことができる。そこで、まず*N*-アシルオルトアミド合成の基質一般性の検討を行うこととした。その結果、チオ尿素-ハロゲン結合供与体を用いる本共触媒系は様々な基質に適用可能であり、グルコース由来のトリクロロアセトイミダート**8**からも対応する*N*-アシルオルトアミドを与えることがわかった(図3)。例えば、ジペプチドやトリペプチド由来のアスパラギン側鎖を中程度から良好な収率で糖鎖修飾体**3b-3f**へと変換することができた。同様に、上市されている抗がん剤テモゾロミドを反応に付したところ、オルトアミド体**3g**が59%収率で得られた。

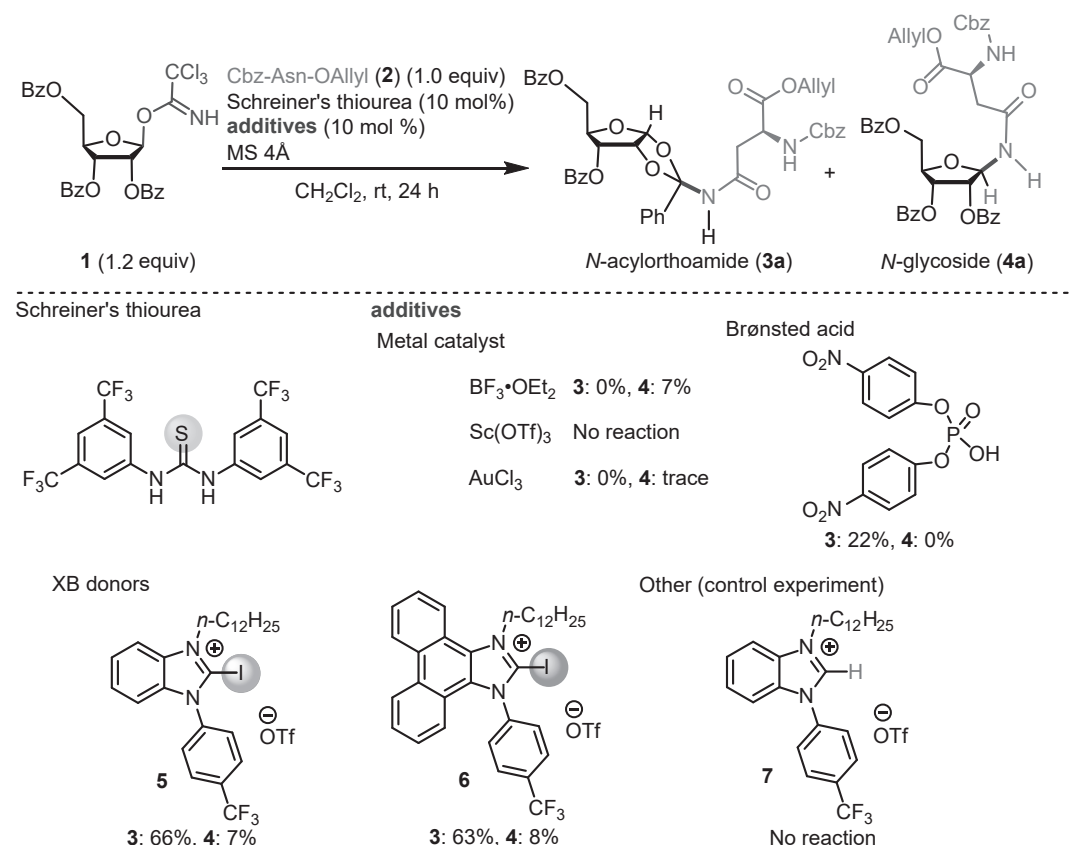
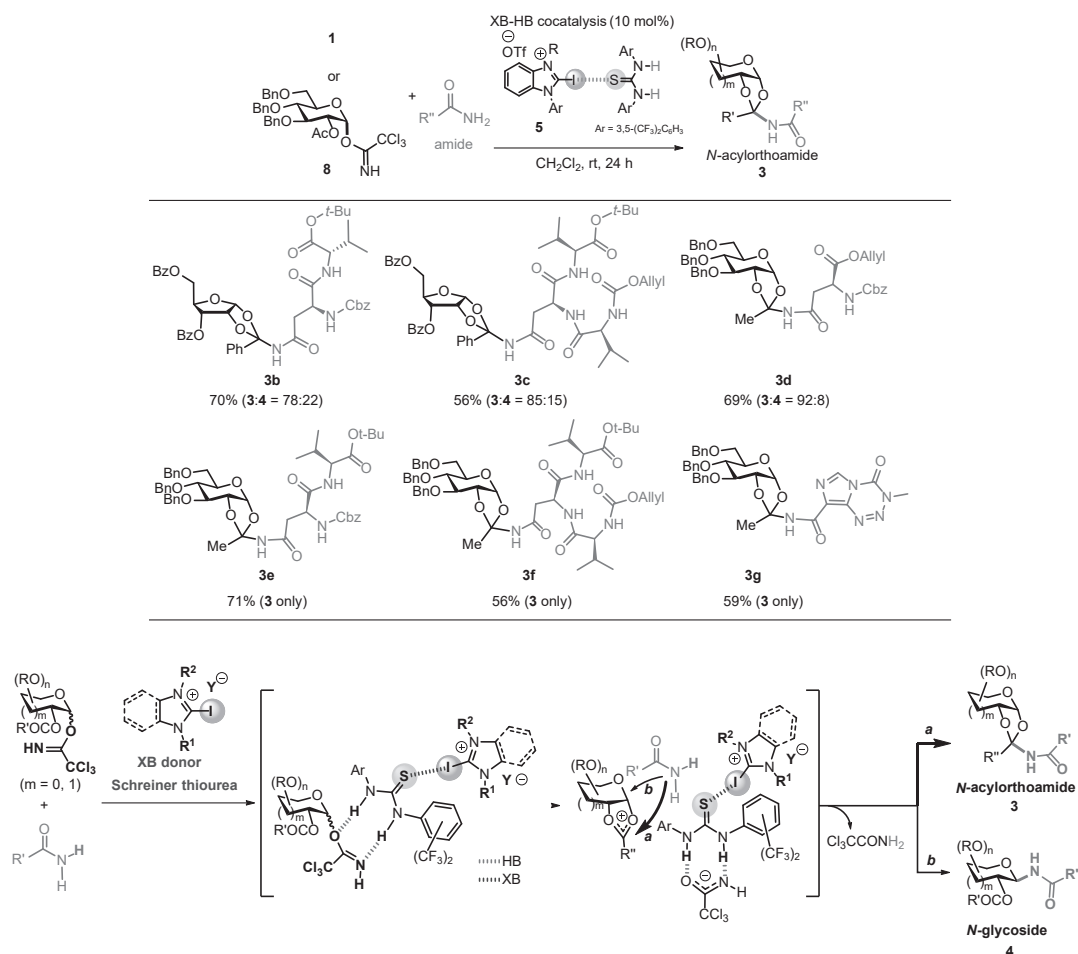


図2 反応条件の検討

付加体 **3g** はテモゾロミドと比べて大幅に有機溶媒への溶解性が向上することがわかった。また、付加体 **3g** のベンジル基を脱保護したものは、水への溶解性がテモゾロミドと比べて20倍以上向上し、また、加水分解によって元のテモゾロミドに変換されることが確認できた。アミド以外に修飾部位を持たない医薬品類のプロドラッグ化において本法は強力なツールになると期待される¹²⁾。現在想定している反応機構を図3に示す。

オルトエステル体から *O*-グリコシル体への変換はよく知られている変換である¹³⁾。そこで、筆者は上記の反応で得られた *N*-アシルオルトアミド体 **3** から *N*-グリコシル体 **4** への変換を種々検討した。その結果、プロトン化されたヨー

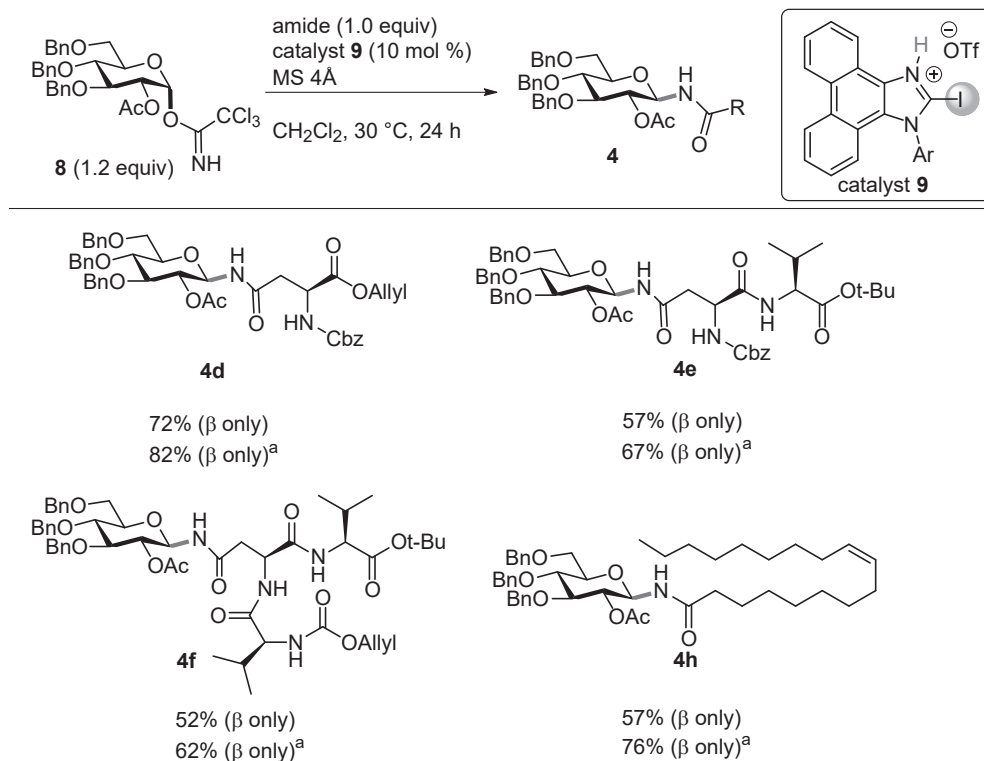
ドアゾリウム塩 **9** が所望の変換を触媒することを見出した。本知見をもとに、触媒 **9** を用いて糖供与体 **8** とアミドから直接的に *N*-グリコシル体 **4** を合成する反応を検討した(図4)。期待通り、ジペプチドやトリペプチドを含む様々なアミドを用いた場合でも対応する *N*-グリコシル体 **4** が良好な収率で得られた。興味深いことに、いずれの場合もチオ尿素触媒を添加した場合に収率が10%程度向上することがわかった。詳細な機構は不明な点があるが、触媒 **9** のハロゲン結合供与部位とチオ尿素触媒との相互作用が重要な役割を担っていると考えている¹⁴⁾。

図3 *N*-アシルオルトアミドの基質一般性と想定反応機構

3. *N*- α -グリコシドの合成

隣接基関与を利用した β -*N*-グリコシドの合成については前述の通りであるが、アミドの直截的な *N*- α -グリコシル化反応はより挑戦的な課題である。これまでに化学量論量の試薬を用いる *N*- α -グリコシドの合成法などが開発されているが¹⁵⁾、触媒的な方法は報告例がない。筆者は、前述の触媒系を用いて α -選択性が発現することが知られているエーテル溶媒中¹⁶⁾で反応を行えば、アミドの直截的な *N*- α -グリコシル化反応を達成できると考えた。

実際に、糖供与体として隣接基効果のないトリクロロアセトイミダート **10** を用い、触媒として XB donor **13** と Schreiner チオ尿素触媒をそれぞれ 10 mol% 添加すると、アスパラギン誘導体 **2** が円滑に対応する *N*-グリコシド **11** へ変換されることが分かった (図 5)。ジクロロメタン中で反応を行った場合、アノマー位の立体化学は $\alpha:\beta = 50:50$ でありほとんど選択性は発現しなかった (entry 1)。一方で、ジエチルエーテルやジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒を用いると期待通り α -選択性が向上した。種々検討の結果、ノルマルブチルメチルエーテル (*n*-BuOMe) を溶媒として用い、触媒 **13** と **14**



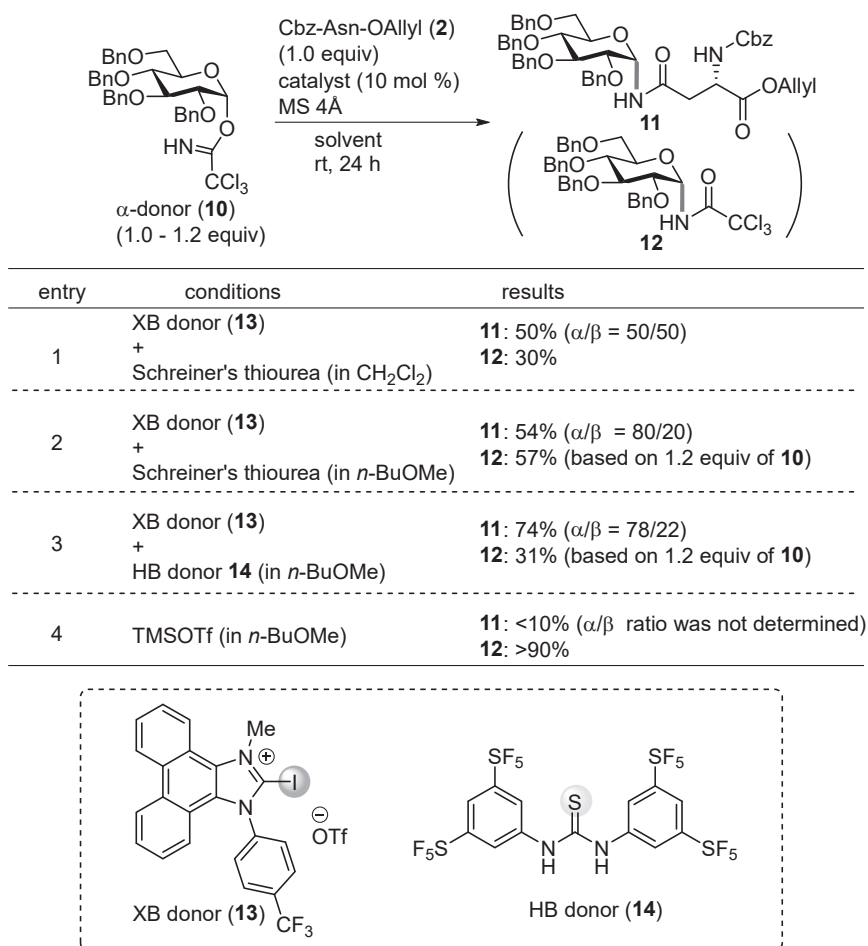
^a 10 mol % of Schreiner's thiourea was added.

図 4 β-N-グリコシドの基質一般性

を組み合わせた場合にもっとも高い収率および選択性で **α-11** を与えた (entry 3). アノマー位の立体化学は生成物 **11** の各種 NMR スペクトルの測定, および X 線結晶構造解析によって決定した. 強力なルイス酸である TMSOTf を同じ溶媒中で作用させると, 目的の **α-11** はほとんど得られず, 脱離基が転位した *N*-グリコシルトリクロロアセトアミド **12** を主生成物として与えた (entry 4). これらの結果はハロゲン結合が様々な溶媒で有効であることを示しており, 温和な条件で基質の活性化を行える筆者の触媒系の優位性を示す結果であるといえる¹⁷⁾.

4. 2-デオキシグリコシドの合成

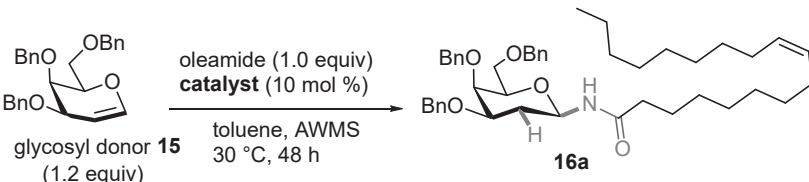
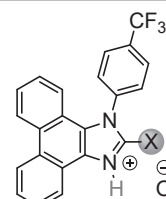
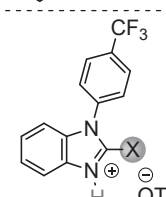
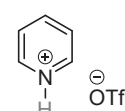
2-デオキシ糖はグルコースなどの一般的な糖鎖と比べて酵素に認識されにくい¹⁸⁻²⁰⁾ため, 2-デオキシ糖修飾体は生物学的利用能の向上が期待できる. そこで, トリベンジルガラクトール **15** を糖供与体として用い, オレアミドの 2-デオキシグリコシル化反応の検討を行った (図 6). アルコールの 2-デオキシグリコシル化反応²¹⁾で一般に用いられる BF₃·OEt₂ や TfOH を用いた場合, 糖供与体 **15** の分解がみられ **16a** の収率は 20% 程度であった. 種々の酸触媒を検討した結果, 筆者が開発したアゾリウム塩型プレnstेटド酸触媒 **9**¹⁴⁾を用いると収率が 58% まで向上した. 糖供与体の水和を抑制する

図5 N- α -グリコシド合成への展開

乾燥剤としては、通常のもレキュラーシーブ (MS 4 Å や MS 5 Å) よりも acid-washed molecular sieves (AWMS) を用いた場合の方がよい結果を与えた。以上の知見をもとに触媒の置換基を精査したところ、2 位に塩素を有する触媒 **17** を用いた際に目的の糖鎖修飾体 **16a** の収率は 74% まで向上した。アゾール骨格 2 位の置換基を水素とした触媒 **18** を用いた場合には反応性の低下が著しくほとんどの原料が回収された。比較実験により、触媒のフェナントレン骨格、及び 2 位の塩素原子が本反応の促進に重要な役割を果たしていることが示唆された。

次に、反応機構に関する知見を得るため、触

媒を **17** に固定し、糖供与体 **15** およびオレアミドの当量数を変化させて反応性の変化を調査した (図 7)。その結果、予想に反して、アミドの当量数を増やすと反応が極端に進行しにくくなり、5 当量加えた場合には付加体 **16a** はほとんど得られなかった。本結果に興味を持ち、アミド分子単独で toluene-*d*₈ 溶媒中、Diffusion Ordered Spectroscopy (DOSY) NMR を測定したところ、拡散係数が非常に小さいことがわかった。この結果は、アミド分子が水素結合ネットワークにより高度に凝集していることを示唆している。図 7 においてアミドの当量数を増やすと収率が低下したのは、酸触媒 **17** がアミド分

			
glycosyl donor 15 (1.2 equiv)			
oleamide (1.0 equiv) catalyst (10 mol %) toluene, AWMS 30 °C, 48 h			
16a			
catalyst		NMR yield ^a	
		16a	15
	X = I (9)	58%	31%
	X = Cl (17)	73% (74%) ^b	0%
	X = H (18)	6%	90%
	X = I (19)	13%	82%
	X = Cl (20)	43%	5%
	X = H (21)	8%	92%
	pyridine·TfOH	N.R.	

^a 4'-Nitroacetophenone was used as an internal standard. ^b Isolated yield.

^a 4'-Nitroacetophenone was used as an internal standard. ^b Isolated yield.

図6 2-デオキシグリコシドへの展開

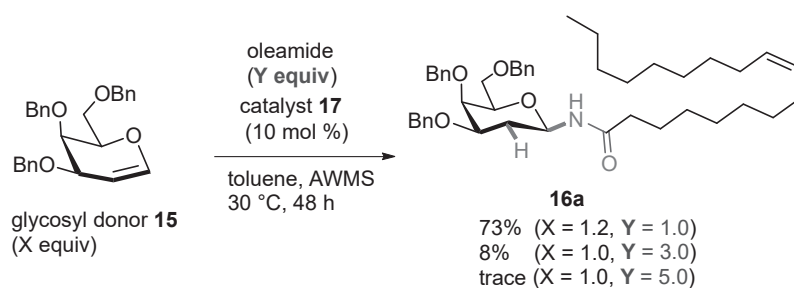
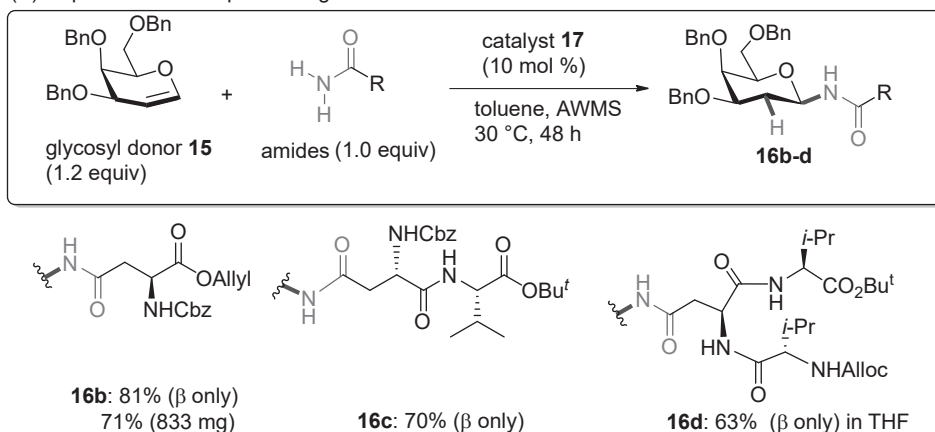


図7 基質の当量数の効果

子(触媒:アミド = 1:50)の水素結合ネットワークに取り込まれ失活したと考察できる。そこで、種々の触媒とアミドを混合した状態で DOSY NMR を測定したところ、触媒 **17** は過剰のアミド存在下(触媒:アミド = 1:10)においてもアミドによる干渉を比較的受けにくいことが示

唆された。また、計算化学による種々の触媒とアミドの相互作用エネルギーを算出した結果、触媒 **17** は電子的・立体的反発によりアミドと相互作用した際の安定化エネルギーが比較的小さいことがわかった。触媒 **17** がアミド存在下でも高い触媒活性を示したことを支持する結果

(A) Representative scope with a galactal derivative



(B) Representative scope with a glucal derivative

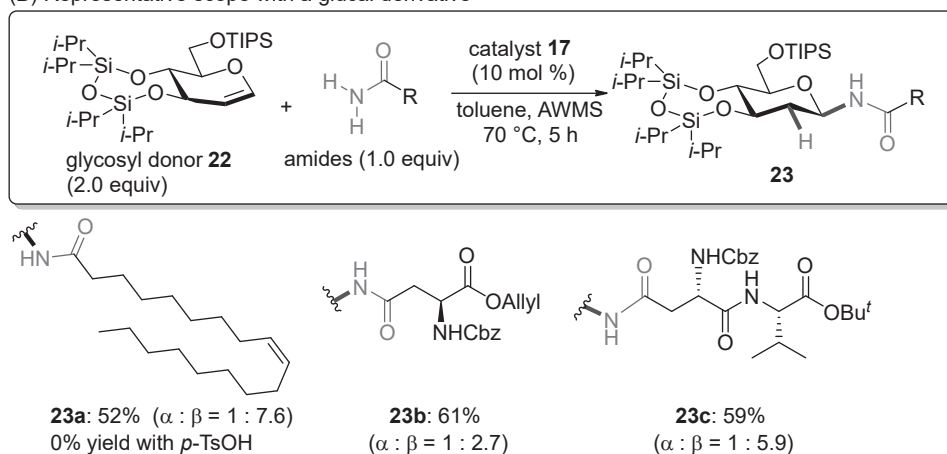


図 8 デオキシグリコシル化の基質一般性

であると考えている。

続いて、触媒 **17** を用いる 2-デオキシグリコシル化反応の基質適応範囲について検討した (図 8)。トリベンジルガラクトール **15** を用いた場合は、いずれも対応する糖鎖修飾体 **16** が完全な β 選択性かつ良好な収率で得られた。特筆すべきは、ジペプチドやトリペプチドなどのアスパラギン残基にも直截的に糖鎖を導入できることである。また、Galan が開発したグルカル保護体 **22**²²⁾ を用いることで 2-デオキシグルコースの導入も可能であり、対応する付加体 **23** を中程度から良好な収率で与えた。得られ

た生成物のアノマー位の立体化学は X 線結晶構造解析、および各種 NMR スペクトルの測定によって決定している²³⁾。

5. おわりに

糖鎖の重要性からこれまでに多くの糖鎖修飾法が開発されてきたが、化学合成による糖鎖修飾は未だ解決すべき課題が多く残されており、近年活発に研究されている抗体医薬品においてもその重要性が再認識されている。本稿で紹介

したハロゲン結合供与体触媒やアゾリウム塩型の新規プレストレスド酸触媒は様々な応用の可能性を秘めており^{24, 25)}、筆者の所属研究室ではさらなる改良と新規触媒反応開発を精力的に行っている。新しい触媒開発によってこれまで困難であった化学変換反応を可能にする分子技術確立し、創薬分野の発展に貢献したい。

【謝辞】

本研究は主に筆者の前所属である京都大学大学院薬学研究科 薬品分子化学分野および京都薬科大学 薬化学分野において行われたものです。研究に携わってくれたすべての共同研究者、大学院生・学生に感謝いたします。また、本研究成果に関する研究費の一部は日本学術振興会科学研究費、公益財団法人 武田科学振興財団および公益財団法人 蓬庵社の助成金によって賄われており、ご支援に深謝いたします。

【利益相反】

開示すべき利益相反はありません

【引用文献】

- 1) Gautam R. Desiraju, P. Shing Ho, Lars Kloo, Anthony C. Legon, Roberto Marquardt, Pierangelo Metrangolo, Peter Politzer, Giuseppe Resnati, Kari Rissanen. Definition of the halogen bond (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl. Chem.* **2013**, 85, 1711–1713.
- 2) Stefan, M. Huber. Halogen bonding in Solution, Wiley-VCH, Weinheim, 2021.
- 3) Craig C. Robertson, Robin N. Perutz, Lee Brammer, Christopher A. Hunter. A solvent-resistant halogen bond. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4179–4183.
- 4) Craig C. Robertson, James S. Wright, Elliot J. Carrington, Robin N. Perutz, Christopher A. Hunter, Lee Brammer. Hydrogen bonding vs. halogen bonding: the solvent decides. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 5392–5398.
- 5) Hiroshi Tanaka, Yuki Iwata, Daisuke Takahashi, Masaatsu Adachi, Takashi Takahashi. Efficient stereoselective synthesis of γ -N-glycosyl asparagines by N-glycosylation of primary amide groups. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1630–1631.
- 6) Yao Li, Xiaoyu Yang, Yunpeng Liu, Cunsheng Zhu, You Yang, Biao Yu. Gold(I)-Catalyzed Glycosylation with glycosyl *ortho*-alkynylbenzoates as donors: general scope and application in the synthesis of a cyclic triterpene saponin. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1871–1882.
- 7) Peter R. Schreiner, Alexander Wittkopp. H-Bonding additives act like Lewis acid catalysts. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217–220.
- 8) Yiqun Geng, Amit Kumar, Hassan M. Faidallah, Hassan A. Albar, Ibrahim A. Mhkalid, Richard R. Schmidt. Cooperative catalysis in glycosidation reactions with O-glycosyl trichloroacetimidates as glycosyl donors. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 10089–10092.
- 9) Tomoya Kimura, Takahiro Eto, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima. Stereocontrolled photoinduced glycosylation using an aryl thiourea as an organo photoacid. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3190–3193.
- 10) Yusuke Hashimoto, Saki Tanikawa, Ryota Saito, Kaname Sasaki. β -Stereoselective mannosylation using 2,6-lactones. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14840–14843.
- 11) Revannath L. Sutar, Stefan M. Huber, *ACS Catal.* **2019**, 9, 9622–9639.
- 12) 小林祐輔, 中辻雄哉, 竹本佳司. N-結合型糖鎖修飾アミド化合物, 特開 2017-106570 (2017).
- 13) Fanzuo Kong, Recent studies on reaction pathways and applications of sugar orthoesters in synthesis of oligosaccharides. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 345–373.
- 14) Yusuke Kobayashi, Yuya Nakatsuji, Shanji Li, Seiji Tsuzuki, Yoshiji Takemoto. Direct N-glycofunctionalization of amides with glycosyl trichloroacetimidate by thiourea/halogen bond donor co-catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 3646–3650.
- 15) Fehmi Damkaci, Philip DeShong. Stereoselective synthesis of α - and β -glycosylamide derivatives from glycopyranosyl azides via isoxazoline intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4408–4409.
- 16) Akihiro Ishiwata, Yuichi Munemura, Yukishige Ito. Synergistic solvent effect in 1,2-*cis*-glycoside formation. *Tetrahedron* **2008**, 64, 92–102.
- 17) Shanji Li, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto. Organocatalytic direct α -selective N-Glycosylation of amide with glycosyl trichloroacetimidate. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, 66, 768–770.
- 18) Peter Kuhn, Chudi Guan, Tao Cui, Anthony L. Tarentino, Thomas H. Plummer Jr., Patrick Van Roey. Active site and oligosaccharide recognition residues of

- peptide- N_4 -(N -acetyl- β -D-glucosaminyl)asparagine amidase F. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 29493–29497.
- 19) Jian-Qiang Fan, Yuan C. Lee. Detailed studies on substrate structure requirements of glycoamidases A and F. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 27058–27064.
- 20) Lothar Laupichle, Carsten Endres Sowa, Joachim Thiem. Synthesis and structural studies of asparagine-modified 2-deoxy- α -N-glycopeptides associated with the renin-Angiotensin system. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, 2, 1281–1294.
- 21) Clay S. Bennett, M. Carmen Galan. Methods for 2-deoxyglycoside synthesis. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 7931–7985.
- 22) Yuya Nakatsuji, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto. Direct addition of amides to glycals enabled by solvation-Insusceptible 2-haloazolium salt catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 14115–14119.
- 23) Edward I. Balmond, David Benito-Alifonso, Diane M. Coe, Roger W. Alder, Eoghan M. McGarrigle, M. Carmen Galan. A 3,4-*trans*-fused cyclic protecting group facilitates α -selective catalytic synthesis of 2-deoxyglycosides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8190–8194.
- 24) Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto. Reactions catalyzed by 2-halogenated azolium salts: from halogen-bond donors to Brønsted-acidic salts. *Synlett* **2020**, 31, 772–783.
- 25) Yuya Nakatsuji, Yusuke Kobayashi, Sakyo Masuda, Yoshiji Takemoto. Azolium/hydroquinone organo-radical co-catalysis: aerobic C–C-bond cleavage in ketones. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 2633–2637.