パラジウム触媒を用いた糖及び核酸合成法の開発

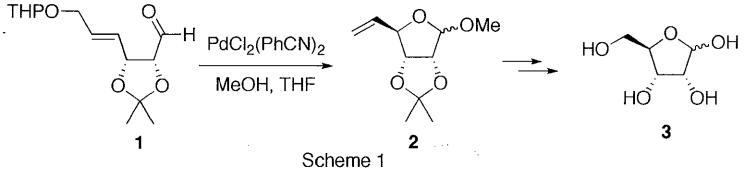
研究代表者　理工学研究部（理学）　平井　美朗

(1)プロジェクトの背景・目的

糖類は全ての生物に必要不可欠な構成要素であり，また天然から単離された生理活性物質には，糖類を含むものが数多く存在し，糖類と近縁のアザ糖など特異な生理活性やユニークな構造を有するものも数多く単離構造決定されている。これらの化合物は，その薬理活性のみならず細胞間の情報伝達や，分子認識の重要な鍵を握る物質として医学，薬学，分子生物学などの幅広い分野から注目されている。そこでこれらの汎用性の高い，簡便な合成法が特に望まれており，近年，これらの化合物の立体選択的合成をめぐって活発な研究が行われている。我々は，これまでヘテロ原子を含む環状化合物を効率的かつ立体選択的に合成するため，２価のパラジウム触媒を用いたアリルアルコールの高立体選択的ヘテロ環化反応を開発してきた。特に最近では，不安定なヘミアセタールを求核剤として用い，環状アセタール構造を有する化合物の合成に成功している。今回，この反応を用いた糖類の合成に着目し，特に非天然型糖類の立体選択的合成の検討を行った。

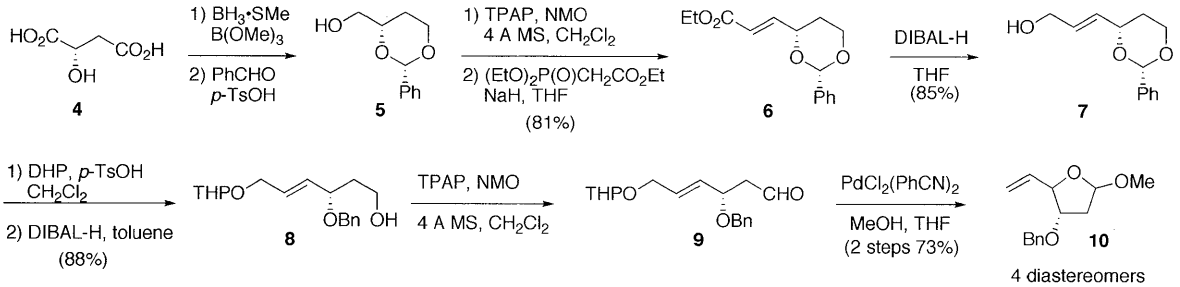
(2)研究成果

我々は，これまでに光学活性アルデヒド 1 に対し，メタノール存在下，$PdCl_2(PhCN)_2$ 触媒により環化反応を行い，立体選択的に５員環アセタール２を合成し，更に３段階を経て D-リボース(3)を合成している。今回は，2-deoxyribose の両鏡像体を立体選択的に合成した。



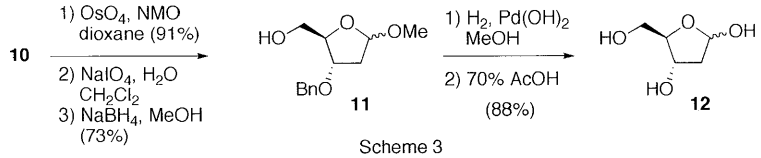
Scheme 1

まず天然体である 2-deoxy-D-ribose の合成について Scheme 2 に示す。出発原料に *L*-リンゴ酸(4)を用い，常法に従いアルコール 5 を合成した。次に，5 のアルコールを酸化し，Horner-Emmons 反応を行い，不飽和エステル６を得た。６のエステル部を還元し，生じたアルコールを THP



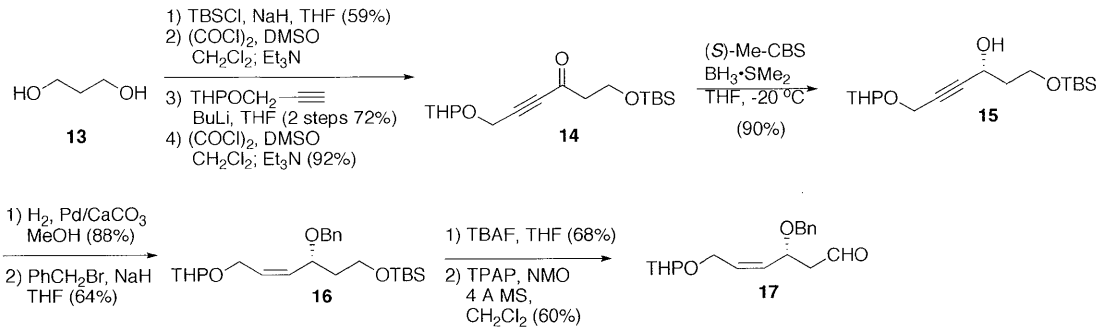
Scheme 2

保護し，次いでDIBAL-Hによりアセタールを位置選択的に開裂させベンジルエーテル8を得た。8をTPAP酸化し，環化前駆体9を得た。このアルデヒド9に対し，THF溶媒中，2.2eqのメタノールと10mol%の$PdCl_2(PhCN)_2$を用い環化反応を行った。環化反応で得られた生成物10は，4種のジアステレオマー混合物であり，その選択性は11：5：2：1であった。この時点で生成物の立体化学は決定出来なかったので，評品まで導き立体化学の決定を行った。10をジアステレオマー混合物のまま四酸化オスミウムでジオールに酸化した後，過ヨウ素酸ナトリウムでジオールを酸化的に開裂し，得られたアルデヒドを還元してアルコール11を得た。ここで主生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し，水素雰囲気下，水酸化パラジウム触媒で接触還元してベンジルアルコールを脱保護した。最後に70%酢酸水溶液中70℃で加熱し，2-deoxy-D-riboseを得た。この合成品と標品との^{1}H NMRスペクトルにはよい一致が見られた。なお，合成品も標品もアノマー位に関して，同様にα，βの混合物であった。以上の結果より，環化体10の4位の立体化学は*R*であることが明らかになり2-deoxy-D-riboseの全合成を達成した。



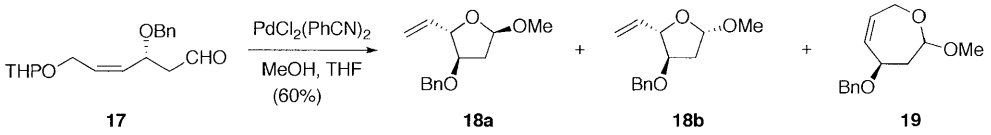
Scheme 3

次に非天然型糖である2-deoxy-L-riboseの合成を行った（Scheme 4）。出発原料に1,3-propanediolを用い，アルコールをモノTBS化し，もう一方のアルコールをSwern酸化した。生じたアルデヒドに対し，プロパギルアルコールTHPエーテルを1,2-付加し，更にSwern酸化して，アセチレンケトン14を合成した。ケトンを(*S*)-Me-CBS触媒を用いる不斉還元を行い，光学活性アルコール15を得た(79% e.e.)。なお，不斉収率は15を*O*-methoxymandelic esterに誘導し決定した。15をLindlar還元により選択的にシスオレフィンとした後，アルコールをベンジルエーテル化し16とした。次にTBSを脱保護し，生じたアルコールをTPAP酸化して環化前駆体17を得た。



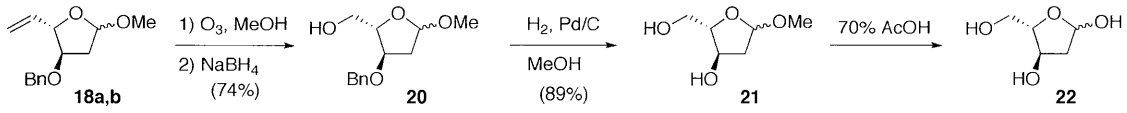
Scheme 4

環化反応はD-体合成と全く同様に行った。しかし，得られた生成物は目的の5員環18a, bだけではなく7員環19も得られてきた。(18a, b ： 19 = 1 ： 1) つまり，環化前駆体のオレフィンの*E*，*Z*の違いにより環化生成物が異なることが明らかとなった。



Scheme 5

得られた5員環環化体 18a, b の末端オレフィン部をオゾン酸化した後，生じたオゾニドを $NaBH_4$ により還元しアルコール 20 を得た。得られた 20 を接触水素化によりベンジル保護を脱保護しジオール 21 を得た。最後に 21 を 70%酢酸により加水分解し 2-deoxy-L-ribose (22) を得た。得られた 21 および 22 は標品のスペクトルデータとよい一致を示したことにより生成物の構造を決定した。



Scheme 6

(3,4)プロジェクト成果およびプロジェクト成果の応用・効果・構想

これまでの研究により本ヘテロ環化反応の糖類合成への有効性を示すことが出来きた。特に，極めて高価である非天然型糖類の簡便な合成法を開発することができた。また，非天然型糖質が興味深い生理活性を有することから今後，医薬品開発への一助となることが期待される。

(5)利用施設

超分子的機能性材料創製・評価システム

高分解能 NMR 装置（^1H, ^{13}C NMR スペクトル測定）

利用内容：合成した有機分子の構造決定

利用頻度：5ー10 件/日

二重収束質量分析計（EI, FAB Mass 測定）

利用内容：合成した有機分子の分子量測定

利用頻度：10ー20 件/月

赤外分光光度計（IR スペクトル測定）

利用内容：合成した有機分子の構造決定

利用頻度：3ー5 件/日

旋光光度計（旋光度測定）

利用内容：合成した有機分子の光学純度測定

利用頻度：10 件/月