

研究内容

環上に多くの不斉中心を有するアザ糖類や海洋ポリ環状エーテル等のヘテロ脂環式化合物は、強い生物活性を有しており、これらのエナンチオ選択的な合成法の開発は、創薬の観点からも極めて重要な課題となっている。また近年、抗ウイルス作用や制癌作用を有する核酸類が見出されており、新規な核酸類の合成が世界的にも注目を集めている。一方、富山県は医薬品業界が多く、大学における創薬に繋がる基礎的研究に多くの期待が寄せられている。

そこで、これまで培ってきた研究成果を基礎に、今回新たに、(1) 環状エーテルが梯子状に連なった海洋産ポリ環状エーテル類、(2) 糖類及び核酸類を標的化合物とし、それらの新規合成法の開発を行った。

進捗状況

1. ポリ環状エーテルの合成

非常に強い神経毒性を有し、生化学の分野からも注目されているポリ環状エーテルの合成を目指し、Pd(II)触媒を用いた6員環エーテル骨格の立体選択的合成法の開発を行った。その結果、単環から3環性エーテルの立体選択的合成に成功した。現在、本反応を用い天然物の部分構造の合成に取り組んでいる。

2. ヘミアセタールを経由するヘテロ環化反応の開発

基質に7-hydroxy-3-phenyl-5-heptenalを用い、種々の2価のPd触媒による環化反応を試みた。その結果、PdCl₂(PhCN)₂の触媒活性が最も高い事がわかった。またヘテロ求核剤として種々のアルコールを用い反応を行ったところ、1級、2級、3級何れのアルコールを用いても反応は50~80%の収率で進行した。また得られた2-alkoxy-4-phenyl-6-vinyltetrahydropyranの4、6位の相対配置は、高立体選択的に*cis*に制御されていた。特に2、3級アルコールを用いると100%の*cis*選択性であった。以上の結果より基本的な反応の開発はほぼ完了した。

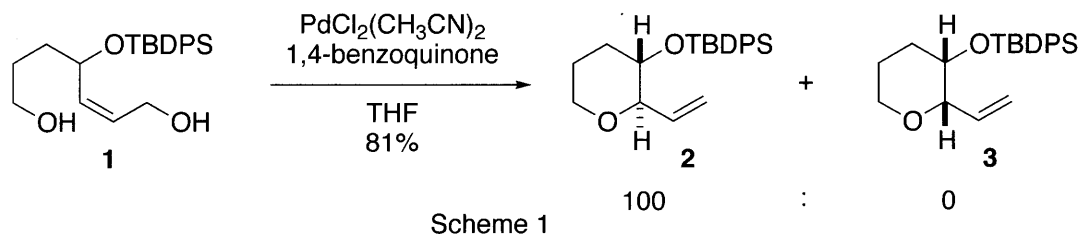
3. D-riboseの全合成およびdeoxy-D-riboseの全合成

単糖のD-riboseの合成を行った。出発原料である*cis*-2-butene-1,4-diolより13段階を経て環化前駆体を合成し、ヘテロ環化反応を行い、高立体選択的に環化体を得た。その後2段階でD-riboseの全合成に成功し、本反応の有用性を明らかにした。更にL-リンゴ酸を出発原料に用い、8段階を経て環化前駆体を合成し、ヘテロ環化反応を行い、高立体選択的に環化体を得た。その後5段階でdeoxy-D-riboseの全合成に成功した。D-riboseの反応系よりも自由度の高い環化基質でも容易に反応が進行することを明らかにすると共に、糖合成のより汎用性の高い方法論となりうることを示した。

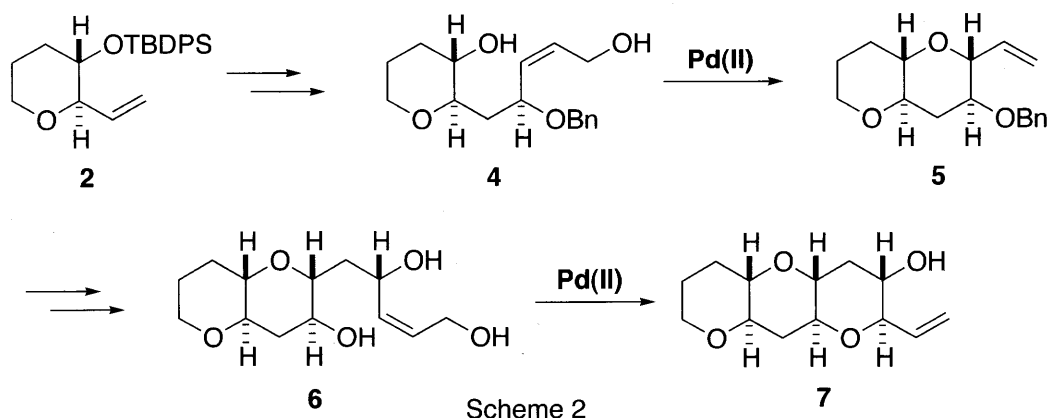
研究成果

(1) ポリ環状エーテルの合成

これまで我々は、2価のPd触媒を用いるアリルアルコールに対する立体選択的ヘテロ環化反応の開発を行ってきた。この反応を分子内アルコールを求核剤とする系に用いれば環状エーテル構造の合成が可能と考えた。そこでジオール **1** を塩化パラジウムアセトにトリル錯体で処理すると環化反応が進行し、6員環エーテル **2** を高立体選択的に得ることができた。

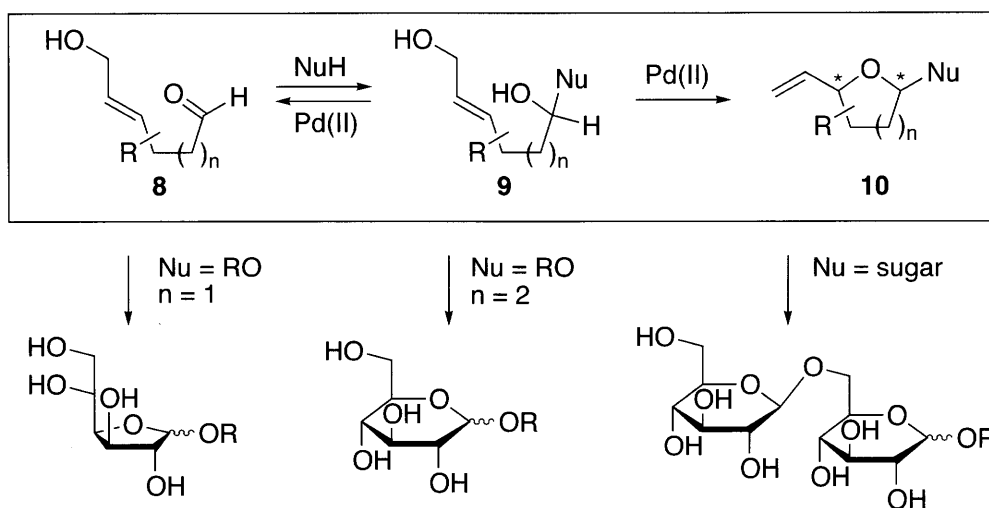


更に得られた、環化体 **2** より同様の反応を繰り返すことにより2環性エーテル **5**、3環性エーテル **7** を立体選択的に合成することが出来た。このように本反応を用いてポリ環状エーテル骨格を立体選択的に合成できることが明らかになった。



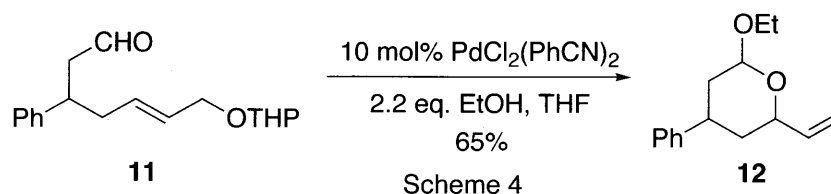
(2) ヘミアセタールを経由するヘテロ環化反応の開発

先の反応系におけるアルコール求核剤の代わりにヘミアセタールを用いた分子内環化反応を行うことにより糖類の合成が行えるのではないかと考えた。つまりアルデヒド **8** の様な分子内にアリルアルコール部とアルデヒドを有する基質に対し、ヘテロ原子を有する求核剤を1,2-付加させると中間にヘミアセタール **9** が生成すると考えられる。このヘミアセタールに対し、先に述べたパラジウム2価錯体による分子内環化反応が進行すれば環状アセタール **10** が得られると考えられる。この際、求核剤としてアルコールを用いればフラノースやピラノース類が生成し、また糖類を求核剤として用いればオリゴ糖が得られると考えられる。そこで、この手法を用いて種々の環化反応の検討を行った。



Scheme 3

まず環化基質 **11** を合成し代表的な 2 価のパラジウム触媒を用いて環化反応の検討を行った。その結果、ジハロゲン化パラジウム系の錯体で環化反応が進行した。特に THF 溶媒中、2.2eq のエタノールと 10mol% のパラジウムクロライドベンズニトリル錯体で処理すると環化体 **12** が 65% の収率で得られた。



Scheme 4

次に種々のアルコールを求核剤に用い環化反応、及び生成物の立体化学について検討を行った。アルコールには、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブチルアルコール、シクロヘキシルアルコールを用いた。環化生成物の 4 位と 6 位の相対配置に関しては、いずれの反応でもシス体が主生成物であった。特に嵩高いアルコールを用いた場合には、100% のシス選択性であった。また、アノマー位である 2 位の立体化学に関しては、 β 体が主生成物であり、その選択性は 2 : 1 から 3 : 1 程度であった。

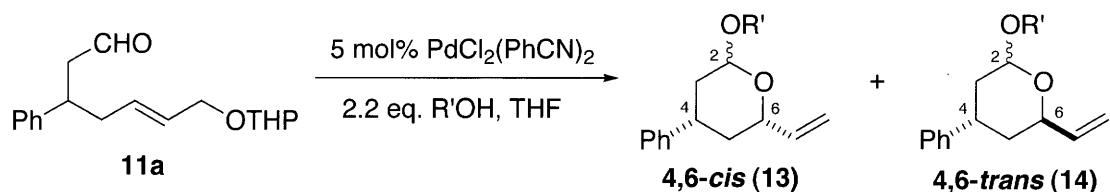


Table 1. The diastereoselectivities of the cyclization reactions

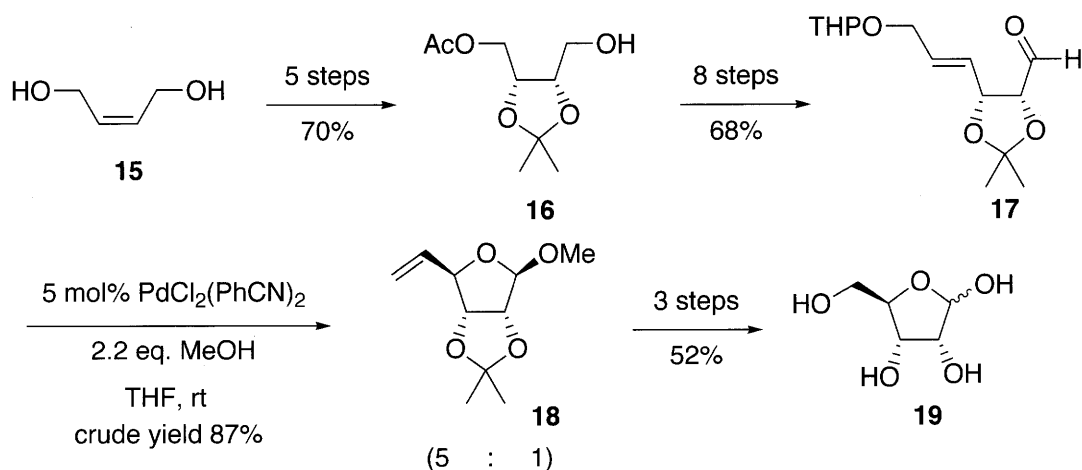
Run	R'	yield (%)	diastereomeric ratio (%) [*]		diastereomeric ratio (%) [*]	
			4,6-cis	4,6-trans	2α	2β
1	Et	70	85	15	32	68
2	<i>i</i> -Pr	59	100	0	23	77
3	<i>c</i> -Hex	63	100	0	25	75
4	<i>t</i> -Bu	56	100	0	29	71

* Diastereomeric ratio was determined on HPLC

(3) D-ribose及び2-deoxy-D-riboseの全合成

(2) では環状アセタールの立体選択的合成が可能となった。そこで、多官能基化された基質を用いれば、単糖の合成が可能であると考えられる。そこで代表的な5単糖でありRNA及びDNAの構成単位でもあるD-ribose及び2-deoxy-D-riboseの全合成を行うことにした。

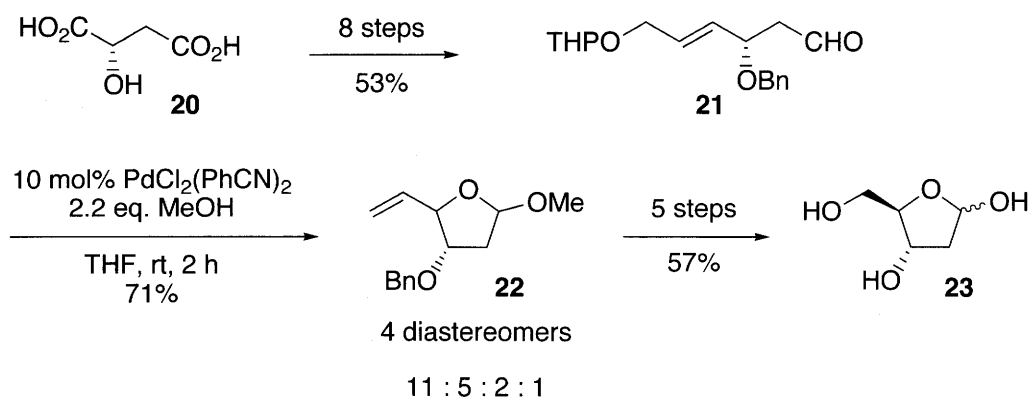
D-riboseの合成ルートをscheme5に示す。出発原料のcis-2-butene-1,4-diolから5段階、通算収率70%で光学活性なモノアセチル体16を得た。更に8段階を経て環化前駆体17を通算収率68%で得た。基質17に対し、5 mol%のPdCl₂(PhCN)₂を用い、2.2当量のMeOH、THF溶媒中、室温で攪拌したところ、反応は8時間で完結し、五員環生成物である四置換テトラヒドロフラン体18を粗収率87%で得た。また得られた環化生成物は5:1のジアステレオ混合物であった。18より更に3段階を経てD-ribose(19)を合成した。この合成品と標品の¹H NMRスペクトルはよい一致が見られた。



Scheme 5

また2-deoxy-D-riboseの合成法をscheme6に示す。出発原料であるL-リンゴ酸(20)から8段階、通算収率53%で環化前駆体21を合成した。次に21を先と同様の条件下Pd(II)触媒による

環化反応を行い三置換テトラヒドロフラン体 **22** を収率 71%で得た。更に5段階を経て2-dexoy-D-ribose(**23**)を合成した。以上のことから本反応により幅広い単糖の合成法が確立された。



Scheme 6

今後、本法を用いてオリゴ糖合成および核酸類の合成に展開することを計画している。